

Aus dem Institut für klinische Strahlenkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leitung: Professor Dr.med. L.Diethelm)

Vergleich der Verteilung von ^{99m}Tc -Fibrinogen
und ^{131}I -Fibrinogen mit ^{99m}Tc -Albumin und
 ^{131}I -Albumin im Organismus der Ratte.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Wilhelm W. Quintes
aus Merzig(Saar)

1979

Mainz 1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für klinische Strahlenkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leitung: Professor Dr.med. L.Diethelm)

Vergleich der Verteilung von ^{99m}Tc -Fibrinogen
und ^{131}I -Fibrinogen mit ^{99m}Tc -Albumin und
 ^{131}I -Albumin im Organismus der Ratte.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Wilhelm W. Quintes
aus Merzig(Saar)



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. Wolf

1. Gutachter: Prof.Dr.med. L. Diethelm

2. Gutachter: Prof.Dr.med. W. Ohler

Tag der mündlichen Prüfung: 16.Januar 1979

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODE	5
B.1. Verwendete Substanzen	
B.1.1. Albumin	5
B.1.2. Fibrinogen	6
B.1.3. 99m-Technetium	9
B.1.4. 131-Jod	10
B.2. Markierung der Substanzen	
B.2.1. 99m-Tc-Albumin	10
B.2.2. 99m-Tc-Fibrinogen	11
B.2.3. 131-J-Albumin	12
B.2.4. 131-J-Fibrinogen	13
B.3. Methodik der Verteilungsmessung von 99m-Tc-Albumin, 131-J-Albumin, 99m-Tc-Fibrinogen und 131-J-Fibrinogen bei erwachsenen Ratten	13
B.4. In-vitro-Untersuchungen mit 99m-Tc-Fibrinogen	15
C. ERGEBNISSE	
C.1. In-vitro-Untersuchungen mit:	
C.1.1. 99m-Tc-Fibrinogen	17
C.1.2. 99m-Tc-Albumin	21
C.1.3. 131-J-Albumin	21
C.1.4. 131-J-Fibrinogen	21
C.2. In-vivo-Untersuchungen über die Organverteilung von 99m-Tc-Albumin, 99m-Tc-Fibrinogen, 131-J-Albumin und 131-J-Fibrinogen in der Ratte	22
C.2.1. Lunge	48
C.2.2. Leber	50
C.2.3. Milz	50
C.2.4. Magen	52
C.2.5. Darm	53
C.2.6. Nieren	55
C.2.7. Herz	55
C.2.8. Gesamte Knochenmasse	57

	Seite
C.2.9. Muskulatur	58
C.2.10. Blut	60
C.2.11. Verteilungsraum und Ganzkörper- aktivität	61
C.3. Darstellung experimentell er- zeugter venöser Thromben mit 99m-Tc-Fibrinogen bei Kaninchen	64
D. DISKUSSION	
D.1. Markierungsverfahren und in-vitro- Untersuchungen mit 99m-Tc-Fibrinogen	68
D.2. Vergleich des in-vivo-Verhaltens von 99m-Tc-Fibrinogen mit den anderen markierten Eiweißen 99m-Tc-Albumin, 131-I-Albumin und 131-I-Fibrinogen.	71
E. ZUSAMMENFASSUNG	77
F. APPENDIX	
F.1. TEK-31-Programm zur Errechnung der Organaktivität bei Verwendung von zwei Isotopen	80
F.2. Abschätzung der Strahlenbelastung des Präparators bei der Herstellung von 99m-Tc-Fibrinogen	90
F.3. Erklärung der Abkürzungen	91
G. LITERATURVERZEICHNIS	92

A. E I N L E I T U N G

Die Lungenembolie als Folge einer Thrombose der tiefen Bein- und Beckenvenen ist eine der häufigsten Todesursachen nach chirurgischen Operationen (63), kommt gehäuft bei schwächenden inneren Erkrankungen vor (31) und stellt den einzigen größeren Faktor für die Müttersterblichkeit nach der Geburt dar (61). Abgesehen von der oft tödlich endenden Lungenembolie ist häufig die chronisch venöse Insuffizienz mit ihrem, als postthrombotisches Syndrom bezeichneten Symptomenkomplex (Klappeninsuffizienz, Ödem, Varikosis, Ekzeme und Ulcus cruris), der einmal eingetreten, nicht mehr heilbar ist, die Folge (94). Da eine thrombolytische Therapie nicht ganz gefahrlos und mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist - man kann sie auf keinen Fall routinemäßig jedem gefährdeten Patienten angedeihen lassen - ist eine frühzeitige und sichere Diagnose notwendig. Leider ist es so, daß die klinischen Symptome wie Schmerzen, Schwellung, bläuliche Verfärbung und Ödem sich oft erst spät bemerkbar machen, oder auch die Symptome einer Lungenembolie die einzigen bleiben, die auf eine Thrombose der tiefen Venen schließen lassen. KAKKAR, HOWE et.al. (64) geben sogar die Zahl der in der Frühphase symptomlosen Patienten mit 50% an.

Eine relativ sichere diagnostische Methode ist die roentgenologische Phlebographie. Man injiziert ein Roentgenkontrastmittel durch eine dorsal gelegene Fußvene und macht gleichzeitig Roentgenaufnahmen. Zur Darstellung der tiefen Venen ist es notwendig, daß man durch Staubinden den Abfluß durch die oberflächlichen Gefäße unterbindet.

Der am Anfang der 60iger Jahre beginnende rasante Aufschwung der nuklearmedizinischen Technik legte es nahe, auch zur Thrombosediagnostik die für den Patienten in bezug auf Bequemlichkeit und Strahlendosis belastende

Phlebographie durch eine Methode mit radioaktivmarkierten Substanzen zu ersetzen. Bei der Suche nach der geeigneten Substanz veranlaßte die Überlegung, daß Fibrin der Hauptbestandteil eines Thrombus ist, HOBBS und DAVIES 1960 (57) dazu, im Tierversuch mit 131-Jod markiertem Fibrinogen entstehende Venenthrombosen nachzuweisen. PALKO, NANSON und FEDORUK (77) waren dann 1964 mit 131-J-Fibrinogen in der klinischen Anwendung erfolgreich. 1965 führten ATKINS und HAWKINS (4, 5) das 125-J-Fibrinogen im Hinblick auf die im Vergleich zum 131-Jod geringere Strahlenbelastung ein. Diese Methode fand neben der Verwendung von 131-J-Fibrinogen auch bei anderen Autoren weite Anwendung (9, 15, 29, 30, 74, 75).

Radioaktives Fibrinogen ist aber nur im Stande, in der Entstehung begriffene Thromben zu markieren, wohingegen ältere oder sich bereits in der Organisation befindliche Thromben nicht mehr erfaßt werden, da diese kein Fibrin mehr einlagern. SPAR et.al.(85, 86) versuchten daher bereits 1965 die Thrombenlokalisation mit 131-Jod markierten Fibrinogenantikörpern. Andere Autoren benutzten mit verschiedenen Isotopen markierte Leukozyten, Thrombozyten, Streptokinase, Urokinase, Plasmin und Plasminogen, obwohl man sich über die im einzelnen vorliegenden Mechanismen noch nicht im klaren ist (19, 21, 25, 34, 37, 48, 60, 65, 68, 72, 76, 79, 80, 84). Auch die Isotopenphlebographie mit Pertechnetat, markierten Mikrosphären oder makroaggregierten Albuminpartikeln wurde erprobt (16, 53, 81, 91, 92). Da es aber wichtig ist, die Thrombose möglichst im Frühstadium zu diagnostizieren, um der Lungenembolie, die sich häufiger in den ersten 48 Stunden post operationem manifestiert, als in den früher allgemein angenommenen 7-14 Tagen, zuvorzukommen (82), wird man der Anwendung von markiertem Fibrinogen den Vorzug geben müssen. Das Hepatitisrisiko kann heute durch die sorgfältige Auswahl der Spender und die Anwendung von

sehr empfindlichen Radioimmunoassays auf Hepatitisantigene und -antikörper als sehr gering angesehen werden.

Angesichts der hohen Strahlenbelastung bei Verwendung von relativ langlebigen Isotopen wie das ^{131}I -Jod oder das ^{125}I -Jod, bei dem außerdem durch die geringe Gewebeshalbwertsdicke der 27keV -Gammastrahlung die Beckenvenen nicht mehr erfaßbar sind, ging man auf die Suche nach anderen Isotopen zur Markierung des Fibrinogens. So wurde das ^{123}I -Jod-Isotop in Erwägung gezogen (22, 23, 46). Dies hat aber wegen seiner hohen Kosten wohl keine Chance, in absehbarer Zeit in die Routine aufgenommen zu werden, ebensowenig wie andere an die Produktion im Cyclotron gebundene kurzlebige Isotope wie beispielsweise das ^{77}Br -Brom (66).

Da die wiederholte Anwendung bei ein und demselben Patienten notwendig werden kann, ist ein kurzlebiges Isotop mit einer das Gewebe gut durchdringenden Gammastrahlung, wie es das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium darstellt, vorteilhaft. BENJAMIN (11) schlug 1970 die elektrolytische Komplexierung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ an Eiweiße vor. Diese Methode ist beim Fibrinogen schwierig zu handhaben, da sie im sauren pH-Bereich durchgeführt werden muß. Fibrinogen denaturiert irreversibel bei pH-Werten unterhalb von 5,5.

1975 berichten WONG und MISHKIN (96, 97) über eine elektrolytische Fibrinogenmarkierung mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Ebenfalls 1975 beschreiben HEBESTREIT und PRYSS (51, 52) zum ersten mal in Deutschland die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Markierung von Fibrinogen mittels elektrolytischer Zirkonfreisetzung, die etwas modifiziert in dieser Arbeit übernommen wurde.

Seit 1975 ist Fibrinogen bei einigen Autoren mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markiert und in einzelnen Fällen an Patienten zur Thromboselokalisation angewandt worden (1, 51, 62). Es wurde

jedoch bisher nicht das Verhalten des ^{99m}Tc -Fibrinogens im Organismus näher untersucht. Um die Strahlenbelastung des Patienten bei dieser Methode ungefähr abschätzen zu können, muß man den Weg der Radioaktivität im Organismus kennen. Dies ist auch notwendig, um über die Wertigkeit dieser Substanz in der Thrombosedagnostik Aussagen zu machen. In dieser Arbeit wurde das Verhalten von ^{99m}Tc -Fibrinogen im Organismus der Ratte im Vergleich zum ^{131}I -Fibrinogen und einem anderen Protein - ^{131}I -Albumin und ^{99m}Tc -Albumin - mit vergleichbarer chemischer Bindung des radioaktiven Tracers untersucht.

B. MATERIAL UND METHODE

B.1. Verwendete Substanzen

B.1.1. ALBUMIN

Albumin ist mit 55-70% der Hauptbestandteil der Proteine des Serums. Es wird in der Leber synthetisiert und unmittelbar ins Blut abgegeben. Mit einem Molekulargewicht von 69.000 trägt es zu 80% zum kolloid-osmotischen Druck des Blutes bei. Es bindet als Trägerprotein nicht nur verschiedene Hormone, Bilirubin, freie Fettsäuren, sondern auch Schwermetallionen, viele Arzneimittel und Metabolite. Über seine Verfügbarkeit als Reserveprotein für die Zelle gibt es geteilte Ansichten. Man nimmt an, daß beim Menschen das gesamte Körper-Albumin in drei Kompartimente aufgeteilt ist. Das Albumin des Intravasalraumes verläßt diesen durch die Kapillaren und fließt über den Lymphstrom wieder in den Intravasalraum zurück. Der kleinere extravaskuläre Albumin-Pool, der aber an einem schnelleren Austausch beteiligt ist, besteht aus dem Gastrointestinaltrakt und den parenchymatösen Organen, den größeren Pool mit langsamerem Austausch bilden die Muskulatur, die Knochen, die Haut und das Fettgewebe. Das Verhältnis zwischen Intra- und Extravasalraum liegt zwischen 1:1 und 1:2 (70,93).

Der Abbau des Albumins erfolgt zu 10-15% über die Leber. Albumin wird auch über die Mukosa des Magendarmtraktes in das Darmlumen sezerniert. Hier erfolgt dann auch der Abbau über proteolytische Enzyme. Die Sekretionsrate und damit auch der Abbau ist mit der Körperoberfläche bzw. der Mukosafläche korreliert. Die tägliche Abbaurate beträgt für den Menschen $6,8 \text{ g/m}^2/\text{die}$, für die Ratte $8,1 \text{ g/m}^2/\text{die}$, für den Hund $6,1\text{-}7,6 \text{ g/m}^2/\text{die}$, für das Kaninchen $5,4 \text{ g/m}^2/\text{die}$ und für die Maus $7,8 \text{ g/m}^2/\text{die}$. Dabei ist der Dünn-

darm mit über 2/3 und der Magen mit weniger als 10% am Albuminabbau beteiligt. (93)

D.1.2. FIBRINOGEN

Schon 1686 erkannte MALPIGHI das Fibrin als Bestandteil des Blutgerinnsels. 1771 beschrieb HEWSON seine Beobachtungen über die Bildung von Fibrin und konnte nachweisen, daß die Gerinnung des Blutes im Plasma abläuft. Er vermutete, daß eine Vorstufe des Fibrins in gelöster Form im Plasma vorhanden sei, und 1847 benannte VIRCHOW diese hypothetische Vorstufe des Fibrins Fibrinogen.

Heute weiß man, daß dieses Fibrinogen ausschließlich in den Mikrosomen der Hepatocyten synthetisiert und im Zytoplasma gespeichert wird. Die Syntheserate ist vom Fibrinogenspiegel im Blut abhängig (2). Man vermutet auf Grund experimenteller Studien, daß das neugebildete Fibrinogen von der Leber zum größten Teil über die Lymphe ins strömende Blut gelangt (67), von wo aus es sich ins Interstitium, ins Bindegewebe und wieder in die Lymphe verteilt (32). Als Ergebnis von Immunfluoreszenzuntersuchungen nimmt man an, daß sein Abbau von neutrophilen Granulozyten im Gefäß oder in der Nähe des Intra-vasalraumes bewerkstelligt wird.

Menschliches Fibrinogen stellt ein heterogenes Protein mit einem Molekulargewicht von 340.000 dar. Der Kohlenhydratanteil (N-Acetyl-Neuraminsäure, Glucosamin, Galaktose, Mannose) schwankt in den Angaben zwischen 2,3 und 6,4%, er ist Voraussetzung für einen normalen Gerinnungsablauf, obwohl bei der Gerinnung keine Kohlenhydrate abgespalten werden.

Analysen von HENSCHEN (55) ergaben, daß beim Fibrinogen keine freien SH-Gruppen, aber 28-29 Disulfidbindungen im

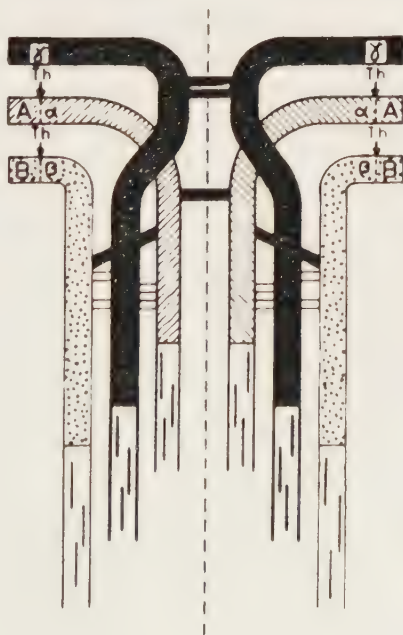
Molekül vorhanden sind. MILLS und KARAPTKINS (73) beschrieben ein einfaches Verfahren zur Spaltung des Fibrinogens mit 2-Merkaptoäthanol, wobei man in der Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese dann drei verschiedene Polypeptidketten trennen kann, die ein Molekulargewicht von 63.000, 56.000 und 47.000 aufweisen. Da man für das Fibrinogenmolekül ein Molekulargewicht von 330.000 fand (18, 33) und in der Elektrophorese nur drei Banden mit den o.g. Molekulargewichten auftreten, muß man annehmen, daß das Molekül aus drei Paaren von Peptidketten besteht. Bezeichnet man die Ketten mit α (A), β (B) und γ , so ergibt sich für das Fibrinogenmolekül die Formel $(\alpha(A), \beta(B), \gamma)_2$. Nach BLOMBÄCK et.al. (13) bilden die N-terminalen Endigungen der drei dimeren Ketten einen sogenannten Disulfidknoten (Abb.1). Inzwischen gilt auch als gesichert, daß die N-terminalen Endigungen des dimeren Fibrinogenmoleküls im Zentrum und die C-terminalen Endigungen an den Enden des Moleküls liegen. Danach stellen die N-terminalen Regionen in Form des Disulfidknotens das Verbindungszentrum des symmetrischen Moleküls dar.

Abb.1:

Modell des dimeren Fibrinogenmoleküls von BLOMBÄCK u. BLOMBÄCK (1972) (14)

Th = Angriffspunkt von Thrombin, schwarze Verbindungslinien = stabile Disulfidbindungen, helle Verbindungslinien = labile Disulfidbindungen

(aus WITT, I. (95) S.43)



Über die Struktur des Fibrinogenmoleküls weiß man erst seit den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von BACHMANN et.al. (6) an hydratisiertem Fibrinogen, daß es sich um zylinderförmige Moleküle mit abgerundeten Enden handelt, die $450 \pm 10 \text{ \AA}$ lang und $90 \pm 10 \text{ \AA}$ breit sind. Man findet aber teilweise auch Abweichungen von der zylindrischen Form. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte man das Modell von HALL und SLAYTER (39) (Abb.2) akzeptiert, die auf Grund elektronenoptischer Bilder annahmen, das Fibrinogenmolekül bestehe aus drei linear angeordneten Kugeln, die durch dünne Verbindungsstege zusammenhängen. Sie bestimmten eine Länge von $475 \pm 25 \text{ \AA}$ und eine Breite von $50-70 \text{ \AA}$. Der Helixanteil, untersucht mittels optischer Rotationsdispersion und Circulardichroismus, soll etwa 30% betragen (59, 88). (95)

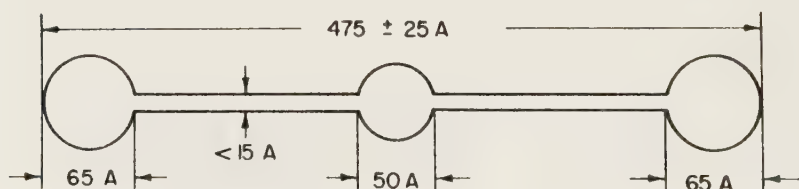


Abb.2: Modell des Fibrinogenmoleküls von HALL und SLAYTER (1959) (39)
(Aus WITT, I. (95) S.38)

Bei der Gerinnung, der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, spaltet Thrombin als spezifische Endopeptidase vier Arginin-Glycin-Bindungen in den α - und β -Ketten, was die Freisetzung von jeweils zwei Molekülen A-Peptid und B-Peptid zur Folge hat (33).

B.1.3. 99m-TECHNETIUM

Im Jahr 1962 gaben HARPER, ANDROS und LATHROP (42) zum ersten mal vorläufige Ergebnisse ihrer Studien über das Isotop 99m-Technetium als Tracer in der Medizin bekannt.

99m-Technetium entsteht als metastabiles Zwischenprodukt aus dem Zerfall von 99-Molybdän in 99-Technetium. 99m-Tc zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6h unter Aussendung einer reinen Gammastrahlung von 140 keV Photonenenergie in das, mit einer Halbwertszeit von $2,1 \cdot 10^5$ y langlebige 99-Tc. 1 mCi 99m-Tc zerfällt in $3,3 \cdot 10^{-9}$ mCi 99-Tc. (69)

99m-Tc steht in der Medizin in Form des 99m-TcO_4^- (Pertechnetat) als steriles Eluat aus einem 99-Mo-99m-Tc-Generator zur Verfügung. Das 99-Mo wird entweder aus neutronenaktiviertem 98-Mo oder als Spaltprodukt aus Kernreaktionen gewonnen und an Aluminiumhydroxid gebunden. 99-Mo zerfällt mit einer HWZ von 67 h in 99m-Tc, so daß aus einem solchen Generator etwa 8-10 Tage lang (entsprechend 4 HWZ 99-Mo) 99mTcO_4^- abgemolken werden kann. Das 99m-Tc zum Markieren des Fibrinogens lieferte ein Generator aus Spaltmolybdän der Fa. BEHRINGWERKE AG Marburg(Lahn).

Technetium, das in der Natur nicht vorkommt, gehört chemisch in die Gruppe VIIa des Periodensystems und verhält sich ähnlich wie Mangan und Rhenium, die in der gleichen Gruppe stehen und zu den Übergangsmetallen zählen. Im TcO_4^- -Ion liegt das Tc in der Oxydationsstufe +7 vor. Reduziert man das Pertechnetat mit geeigneten Reduktionsmitteln in die niedrigere Oxydationsstufe +4, so ist das Technetium in der Lage, mit einer Vielzahl von Stoffen stabile chemische Verbindungen oder Komplexe einzugehen. Dies ist die Voraussetzung für die Markierung von allen 99mTc-Radiopharmazeutika (35). Geeignete Reduktions-

mittel sind all solche Substanzen, deren Standard-Redox-Potential negativer ist als das des Redox-Paares $\text{Tc}^{+7}/\text{Tc}^{+4}$ mit +0,74 Volt, also Zr, Fe, Sn oder SnCl_2 . (58, 87)

B.1.4. 131-JOD

Das anfänglich zur Schilddrüsendiagnostik in die Medizin eingeführte radioaktive Isotop 131-Jod hat sich im Laufe der Jahre zu einem universell verwendbaren Tracer entwickelt. Dank der guten chemischen Reaktionsfähigkeit der Halogenide, zu denen das Jod gehört, ist man in der Lage, Jod an fast jedes organische Molekül kovalent zu binden.

Das radioaktive Isotop 131-J geht unter β^- -Zerfall mit einer HWZ von 8,05 Tagen in das stabile Isotop 131-Xenon über. Die dabei auftretende β -Strahlung mit einer Energie von 0,806 MeV ist zwar für die Radiojodtherapie wesentlich, zu diagnostischen Zwecken nutzt man die beim β -Zerfall auftretende Gammastrahlung mit einer Photonenenergieverteilung von 80 keV (2,2%), 284 keV (5,3%), 364 keV (80%), 637 keV (9%) und 722 keV (3%). Eine auftretende Gammastrahlung mit einer Photonenenergie von 163 keV entstammt nicht dem 131-J-Zerfall, sondern entsteht bei der Umwandlung des zu 0,7% entstehenden metastabilen $^{131\text{m}}\text{Xe}$, das mit einer HWZ von 11,8 d in das stabile 131-Xe übergeht. Den Hauptanteil zur Strahlenbelastung des Patienten bei der diagnostischen Anwendung von 131-J ruft jedoch die β -Strahlung hervor. (69)

B.2. Markierung der Substanzen

B.2.1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ALBUMIN

Zur Markierung des Human-Serum-Albumins wurde das TCK-2 Markierungsbesteck der Fa. ISOTOPEN DIENST WEST in Dreieich b.Ffm. benutzt. Das Markierungsbesteck ent-

hält 5 Stechampullen mit jeweils 60mg sterilem, pyrogen-freiem Human-Serum-Albumin, 0,2mg SnCl_2 , 2,2mg NaCl und NaOH oder HCl zur Einstellung des pH-Wertes. Die Markierung erfolgt durch Zugabe von 2,5-10ml steriler 99mTcO_4^- -Lösung. Nach mehrmaligem Umschwenken ist das Präparat gebrauchsfertig. Es wurden ca. 500 μCi , entsprechend 4-8mg Albumin pro Ratte appliziert.

B.2.2. 99mTc -FIBRINOGEN

Zum Markieren wurde 1g humanes Fibrinogen der Fa. AB KABI Stockholm zur intravenösen Infusion benutzt. Das als Lyophilisat vorliegende Fibrinogen wurde mit 100ml Aqua pro inject. aufgelöst, in 50 Portionen zu je 2ml = 20mg Fibrinogen umgefüllt und bei -20°C aufbewahrt.

Prinzip der Markierung: Technetium geht als Kation im 4- und 6-wertigen Zustand bevorzugt Komplexverbindungen mit spingepaarter Besetzung innerer Orbitale ein. Zur Reduktion des 7-wertigen Tc im TcO_4^- -Ion ist Zirkon (Zr) mit einem Standard-Redox-Potential von $\text{Zr}^{+4}/\text{Zr}^0$ von -1,43 Volt geeignet (87).

Methode: In ein steriles Gummistopfenfläschchen (Fa. BEHRINGWERKE) werden 0,5ml 1N HCl und je nach Bedarf 1,5-5ml steriles 99mTc -Eluat zugegeben, entsprechend 10-60mCi. Durch das Gummi-diaphragma werden zwei sterile Zr-Elektroden* gestochen. Das Gefäß wird umgedreht und die Elektroden an ein Gleichstromversorgungsgerät angeschlossen. Die Lösung wird bei einem Strom von 100mA und einer Spannung zwischen 2,5-4V (je nach Leitfähigkeit der Lösung) unter leichtem Umschwenken 45 sec lang elektrolysiert. Nach Abschalten des Stromes wird die Lösung für weitere 15 sec langsam über den Elektroden geschüttelt, dann werden die Elektroden entfernt und das Reaktionsgefäß mit einer Belüftungskanüle belüftet. Man gibt jetzt unmittelbar hintereinander

* aus einem Markierungsbesteck für Tc-HSA der Fa. NEN Chemicals GmbH Dreieichenhain b.Ffm.

0,9ml 1m NaHCO_3 -Lösung und 1-2ml Human-Fibrinogen-Lösung hinzu. Das Reaktionsgemisch wird jetzt 1-2 min geschüttelt, um das entstandene CO_2 zu vertreiben. Danach wird 10-15 min bei Raumtemperatur inkubiert.

Nach der Inkubation gibt man die Lösung in ein steriles Zentrifugenröhrchen und versetzt sie mit einem aliquoten Teil einer gesättigten $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung (Ammoniumsulfat). Der sich bildende Niederschlag wird abzentrifugiert. Der Überstand gut dekantiert, so daß die im Röhrchen zurückbleibende Flüssigkeit minimal wird. Der Niederschlag wird mit 2-5ml isotoner NaCl-Lösung wieder in Lösung gebracht. Nach Sterilfiltration durch ein 0,22 μm Millipore-Filter zur Elimination evtl. entstandener Kolloide ist das Präparat gebrauchsfertig. Es läßt sich im Kühlschrank bei 4°C bis zu 6h ohne Funktionseinbuße aufbewahren.

Es wurden ca. 500 μCi , entsprechend 2-4mg Fibrinogen pro Ratte appliziert.

B.2.3. 131-J-ALBUMIN

Das 131-J-Albumin wurde von der Fa. BEHRINGWERKE AG Marburg(Lahn) bezogen. Es handelt sich dabei um mit 131-Jod markiertes humanes Albumin in physiologischer NaCl-Lösung mit einer spezifischen Aktivität von 0,2mCi/mg Albumin. Die Lösung enthält ca. 3mg Albumin pro ml, wobei mindestens 97% der Gesamtaktivität an Albumin gebunden sind. Als Konservierungsmittel enthält das Präparat 0,2% p-Hydroxybenzoesäureester. Es wurden ca. 10-12 μCi pro Ratte appliziert.

B.2.4. 131-J-FIBRINOGEN

Das 131-J-Fibrinogen lieferte die Fa. ISOTOPEN DIENST WEST GmbH Dreieich b. Ffm. als Präparat FIBI-3. Dies ist ein mit 131-Jod markiertes humanes Fibrinogen aus der COHN-Fraktion I. Die Radioaktivität ist zu 90% an die gerinnungsfähige Fraktion und zu mehr als 97% organisch gebunden. Das in Ampullen zu 100µCi abgefüllte lyophilisierte Fibrinogen wird mit 1-2ml Aqua pro inject. in Lösung gebracht und ist dann gebrauchsfertig. Es wurden ca. 10-12µCi pro Ratte appliziert.

B.3. Methodik der Verteilungsmessung von 99m-Tc-Albumin, 131-J-Albumin, 99m-Tc-Fibrinogen und 131-J-Fibrinogen bei erwachsenen Ratten.

Versuchstiere waren 102 weibliche Wistar-Ratten aus institutseigener Zucht mit einem Gewicht von 148-255g. 50 Tiere erhielten je ca. 500µCi 99m-Tc-Albumin und ca. 10µCi 131-J-Albumin gleichzeitig, 52 Tiere* je ca. 500µCi 99m-Tc-Fibrinogen und ca. 10µCi 131-J-Fibrinogen. Die Injektion der radioaktiven Substanzen erfolgte beim narkotisierten Tier durch eine laterale Schwanzvene. Nach 1min, 5min, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 8h, 16h und 24h wurden jeweils 5 Tiere in Aethernarkose durch Herzpunktion getötet und die Organe Lunge, Leber, Milz, Magen, Darm, Nieren, Herz sowie ein Stück Muskulatur aus dem M.psoas und der linke Femur entnommen. Die in diesen Proben sowie in dem bei der Herzpunktion gewonnenen Blut und im Restkadaver enthaltene Radioaktivität wurde mit einem NaJ(Tl)-Scintillationskristall, der mit einem 400-Kanal-Impulshöhenanalysator der Fa. INTERTECHNIQUE Mainz verbunden war, gemessen. Der Impulshöhenanalysator gestattet die simultane Messung der Gammastrahlung von 131-Jod und 99m-Technetium.

* bei 5 von diesen Tieren konnte aus technischen Gründen die 99mTc-Aktivität nicht gemessen werden.

Die 99m-Tc-Zählrate wurde um den im 99m-Tc-Peak liegenden Anteil der Strahlung des 131-Jod vermindert. Dieser Anteil wurde zuvor mit verschiedenen 131-J-Aktivitäten für die jeweilige Meßgeometrie ermittelt. Da aus Gründen des Strahlenschutzes und der Abfallbeseitigung nur geringe Mengen von 131-J-Aktivität eingesetzt werden konnten, war es notwendig, diese Aktivität nach dem weitgehenden Zerfall des 99m-Tc (nach 2-3Tagen) nochmals in unmittelbarer Kristallnähe zu messen. Die sich hieraus ergebenden Geometrie- und Eigenabsorptionseffekte wurden an Hand eines Wassermodells für die verschiedenen Probenvolumina ermittelt (Abb.3). Es ergab sich eine notwendige Korrektur für die Meßwerte der Darmproben (8-15ml) für die 131-J-Aktivität und für die Meßwerte der Restkadaver für beide Isotope. Für die 131-J-Aktivität der Darmproben wurde eine Eigenabsorption von 30% ermittelt, für die der Restkadaver beim 131-J 60,3% und beim 99m-Tc 21,8%. Alle übrigen Proben lagen in ihrer Eigenabsorption unter 10% und wurden bei der Berechnung nicht korrigiert.

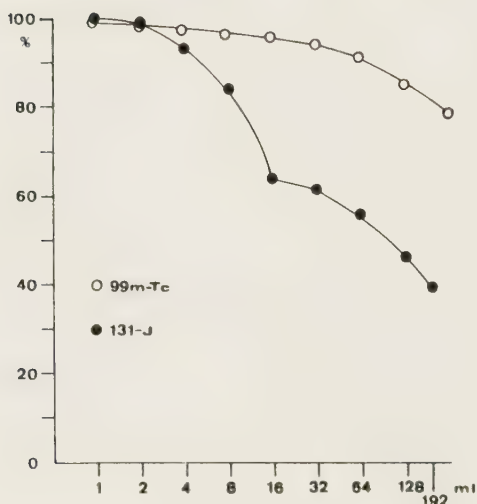


Abb.3:

Abhängigkeit der Impuls-
ratenausbeute vom
Probenvolumen

Die genaue Bestimmung der injizierten Aktivitätsmenge erfolgte durch Vor- und Rückwiegen der Injektionsspritze mit einer Präzisionswaage der Fa. SARTORIUS und Auszählen eines ausgewogenen Standards der Injektionslösung nach der Formel (1) :

$$(1) \quad \frac{\text{Gewicht Spritze} \times \text{Impulse Standard}}{\text{Gewicht Standard}} = \text{Impulse Spritze}$$

Mißt man Standard und Proben zur gleichen Zeit und errechnet nach Formel (1) aus der Impulsrate des Standards die gespritzte Menge, eliminiert man den Effekt der physikalischen HWZ des radioaktiven Zerfalls. Man spart sich die exakte Zeitmessung zwischen Injektion und Probenmessung und die Korrektur der Meßwerte auf den Zeitpunkt t_0 der Injektion.

Die Berechnung des Aktivitätsgehaltes der Organe in Prozent der applizierten Dosis bzw. in Prozent pro Gramm Gewebe (= spezifische Aktivität des Organs) erfolgte mit einem programmierbaren Tischrechner TEK 31 der Fa. TEKTRONIX. Es wurde zu diesem Zweck ein eigenes Programm erstellt.

B.4. In-vitro-Untersuchungen mit ^{99m}Tc -Fibrinogen

Der proteingebundene Aktivitätsanteil bzw. das im Präparat vorhandene freie Pertechneat wurde mit der aufsteigenden Papierchromatographie in Aceton als Laufmittel ermittelt. In diesem System besitzen Proteine einen R_f -Wert von 0, d.h. sie verbleiben am Ursprung, und TcO_4^- einen R_f -Wert von 1, d.h. es läuft mit der Lösungsmittelfront (12). Bei einer Laufstrecke von mindestens 10cm wurde der Chromatographiestreifen in 10 gleichgroße Teile zerschnitten und die einzelnen Abschnitte in dem o.g. NaJ(Tl) -Bohrlochkristall ausgezählt. Die Markierungsausbeute (ME) in Prozent ergab sich aus dem Aktivitätsanteil des 1. Abschnittes

(Auftragungsstelle) nach der Formel (2), wobei X_i die Impulsrate pro Abschnitt i bedeutet.

$$(2) \quad \text{ME in \%} = \frac{X_1 \cdot 100}{\sum_{i=1}^{10} X_i}$$

Zur Bestimmung des gerinnbaren Anteils wurde zu dem 99m-Tc-Fibrinogenpräparat Thrombinum purum (Fa. BEHRING-WERKE) hinzugegeben. Das gelee-artige Fibringerinnsel wurde mit einem Mulltupfer ausgepreßt, so daß die überstehende Flüssigkeit von einem, den Mull umgebenden Zellstofftupfer aufgesogen wurde. Aus dem Aktivitätsverhältnis zwischen Gerinnsel und Überstand wurde nach Berücksichtigung der proteingebundenen Aktivität der gerinnbare Anteil bestimmt.

Zur Ermittlung der in kolloidaler Form vorliegenden Bestandteile des 99m-Tc-Fibrinogenpräparates wurden kleine Mengen des Ansatzes durch ein 0,22 µm Millipore-Filter filtriert. Filter und Filtrat wurden im Bohrlochscintillationszähler gemessen, nachdem das Filter mit inaktiver NaCl-Lösung gespült worden war. Die Spülflüssigkeit wurde dem Filtrat hinzugefügt. Der im Filter verbleibende Anteil von freiem 99mTcO_4^- liegt unter 1% und kann bei der Berechnung des Kolloid-Anteils vernachlässigt werden. Der Kolloid-Anteil in Prozent wurde nach der Formel (3) berechnet:

$$(3) \quad \text{Kolloid in \%} = \frac{\text{CPM}_{\text{Filter}} \cdot 100}{\text{CPM}_{\text{Filter}} + \text{CPM}_{\text{Filtrat}}}$$

(CPM = Counts per minute)

C. E R G E B N I S S E

C.1. In-vitro-Untersuchungen mit:

C.1.1. ^{99m}Tc -FIBRINOGEN

Bei 20 ^{99m}Tc -Fibrinogen-Präparationen nach dem unter B.2.2. angegebenen Verfahren ergibt sich für die Markierungsausbeute, d.h. für den an Eiweiß gebundenen Anteil der eingesetzten Radioaktivität im Mittel ein Wert von $81,9 \pm 7,0\%$ vor der Fällung des Fibrinogens mit Ammoniumsulfat. Für das injektionsfertige Präparat nach Auflösen des Niederschlags und Filtrieren ergibt sich für die ME ein Mittelwert von $90,1 \pm 5,4\%$ ($N=14$). Der Anteil von freiem TcO_4^- liegt im Mittel unter 10%. Bei der Ausfällung mit Ammoniumsulfat bleiben $30,9 \pm 7,2\%$ ($N=16$) der eingesetzten ^{99m}Tc -Aktivität im Niederschlag. Man muß daher ca. 3-4 mCi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ einsetzen, um 1 mCi ^{99m}Tc -Fibrinogen zu erhalten. Fällt man das injizierbare Präparat zum zweiten mal mit Ammoniumsulfat, so bleiben $90,4 \pm 4,3\%$ ($N=3$) im Niederschlag.

Bei Gerinnungsversuchen mit Thrombin zeigte sich, daß bei dem Präparat vor der $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Fällung $64,6 \pm 6,7\%$ ($N=12$) der an Protein gebundenen Aktivität im Gerinnsel bleiben, bei dem injizierbaren Präparat nach der Fällung jedoch $89,5 \pm 6,8\%$ ($N=15$). (siehe auch Tab.1)

Fällung	ME in %	gerinnungsfähiger Anteil in %
vor	$81,9 \pm 7,0$	$64,6 \pm 6,7$
nach	$90,1 \pm 5,4$	$89,5 \pm 6,8$
t-Test	$p < 0,01$	$p < 0,01$

Tab.1: ME und gerinnungsfähiger Anteil vor und nach der Ammoniumsulfatfällung

Die Prüfung der in-vitro-Stabilität ergab keinen Abfall der an Eiweiß gebundenen Aktivität über einen Zeitraum von 4h nach der Präparation beim Aufbewahren in Raumtemperatur. Beim Aufbewahren im Kühlschrank bei Temperaturen um 4°C fiel die ME nach 24h um 10%, was immer noch einem Wert innerhalb des 2s-Bereiches entspricht.

Die Immunelektrophorese zeigte kein unterschiedliches Wanderungsverhalten im elektrischen Feld und keine Unterschiede im Diffusionsverhalten zwischen 99m-Tc-Fibrinogen, dem unbehandelten humanen Fibrinogen und dem nativen Fibrinogen in einer menschlichen Plasmaprobe (siehe Abb.4).



Abb.4: a: Immunelektrophorese einer normalen humanen Plasmaprobe
b: unbehandeltes humanes Fibrinogen (AB KABI Stockholm)
c: Autoradiogramm der Immunelektrophorese von 99m-Tc-Fibrinogen

Variationen in der Zeitdauer der Elektrolyse ergaben eine annähernde Plateaubildung nach 30 sec (Abb.5), so daß auch nach 45 sec keine weitere Steigerung der ME erwartet werden kann. Die Menge des freigesetzten Zirkons ist proportional zur geflossenen Strommenge. Es werden nach THOMPSON (90) pro Coulomb 0,242mg Zr anodisch freigesetzt, bei einem Strom von 100mA über 45 sec (= 4,5 Coulomb) also 1,09mg Zr. Die Toxizität von Zirkon wird von verschiedenen Autoren als sehr gering angesehen (20, 41, 44).

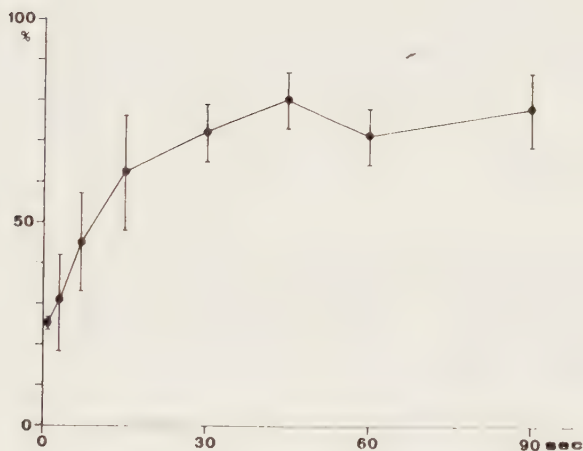


Abb.5: Abhängigkeit der Markierungseffektivität von der Zeitdauer der Elektrolyse (Strommenge)
(Elektrolyse bei 100mA und einem pH von 0,5)

Verändert man den pH-Wert der zu elektrolysierenden 99mTcO_4^- -Lösung zum Neutralpunkt hin, so binden sich schon bei einem pH-Wert von 1 ca. 15% der eingesetzten Radioaktivität an ein Zirkonhydroxid-Kolloid, bei pH 2 bereits ca. 60% und bei pH-Werten über 3 fast 80% (siehe Tab.2). Bei pH-Werten über 1 sieht man bereits makroskopisch nach der Elektrolyse einen flockigen Niederschlag. Da auch bei pH-Werten zwischen 0 und 1 sich nur ca. 91,5% der eingesetzten Aktivität im Filtrat wiederfinden, empfiehlt es sich, zum Ausschalten dieses Kolloid-Anteils, vor der Injektion das Präparat auf jeden Fall zu filtrieren.

pH-Wert	0	1	2	3	6
Kolloid-Anteil ($\bar{x} \pm s$) in %	8,5 $\pm$ 3,5	17,4 $\pm$ 5,9	60,3 $\pm$ 1,9	79,0 $\pm$ 0,2	79,8 $\pm$ 4,5

Tab.2: pH-Abhängigkeit der Kolloidentstehung

Die Verlängerung des Zeitraumes zwischen der Neutralisation nach der Elektrolyse durch Injektion von NaHCO_3 -Lösung und der Fibrinogenzugabe zum Reaktionsansatz erniedrigte auch bei 64 sec Abstand zwischen beiden Injektionen die ME nicht signifikant. Der Kolloid-Anteil lag auch bei Ansätzen mit 64 sec nicht über dem der üblichen Ansätze, bei denen die Zeit zwischen Bikarbonat- und Fibrinogenzugabe nur ca. 1 sec dauerte. Das bedeutet, daß das reduzierte Technetium auch im neutralen Bereich wenigstens 64 sec stabil bleibt.

Ansätze zur 99mTc -Markierung von Fibrinogen, bei denen als Reduktionsmittel SnCl_2 in salzsaurer Lösung verwandt wurde, ergaben bei einer SnCl_2 -Menge von 450 μg im Ansatz eine ME von 55,3 $\pm$ 3,4% nach 2h Inkubation bei 28°C. Niedrigere Konzentrationen von SnCl_2 ergaben für die ME Werte weit unterhalb von 50%. Gerinnungsversuche wurden mit diesen Präparaten wegen der niedrigen ME nicht durchgeführt.

C.1.2. 99m-Tc-ALBUMIN

Das Markierungsbesteck TCK-2 von IDW ergab nach der Zugabe von steriler 99mTcO₄⁻-Lösung nach vollständigem Auflösen der lyophilisierten Substanz eine 99m-Tc-Albuminpräparation, bei der im Mittel 96,3±1,6% (N=10) der eingesetzten Radioaktivität am Albumin gebunden waren. Der Anteil von freiem Pertechetat lag demnach unter 5%. Selbst 24h nach der Herstellung des Präparates war der an Eiweiß gebundene Anteil nicht wesentlich abgefallen.

C.1.3. 131-J-ALBUMIN

Die 131-J-Albuminmarkierung der BEHRINGWERKE enthielt 98,8% der 131-J-Aktivität an Eiweiß gebunden, so daß ca. 1% freies 131-J-Jodid im Präparat enthalten war. Auch 10 Tage nach Erhalt des Präparates hat sich der Anteil von freiem 131-J-Jodid nicht vergrößert.

C.1.4. 131-J-FIBRINOGEN

Der Anteil von freiem 131-J-Jodid lag in dem Präparat von IDW-SORIN unterhalb von 3% und wurde auch nach 10 Tagen nicht größer. Gerinnungsuntersuchungen ergaben, daß 89,5±4,4% der 131-J-Aktivität im Gerinnsel verblieben.

99m-Tc-Albumin	131-J-Albumin	99m-Tc-Fibrinogen	131-J-Fibrinogen
96,3%	98,8%	90,1%	97%

Tab.3: Proteingebundene Radioaktivität in Prozent bei den zur Anwendung kommenden Präparaten

C.2. In vivo-Untersuchungen über die Organverteilung von 99m-Tc-Albumin, 131-J-Albumin, 99m-Tc-Fibrinogen und 131-J-Fibrinogen in der Ratte.

Die Mittelwerte ($\bar{x}$) der einzelnen Meßwerte und die Standardabweichung (s), berechnet nach den Formeln (4) und (5), sind für die einzelnen Organe und Zeitpunkte für die vier Substanzen 99m-Tc-Albumin, 131-J-Albumin, 99m-Tc-Fibrinogen und 131-J-Fibrinogen in den Tabellen 4-11 angegeben.

$$(4) \quad \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$(5) \quad s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

In den Abbildungen wurden jeweils die Einzelwerte aufgetragen (siehe Tab. 12-27) und die Mediane eines jeden Zeitpunktes mit Kurvenzügen verbunden. Da statistische Signifikanzteste für kleine Stichprobenanzahlen in ihrer Anwendung problematisch und in ihrer Aussagekraft anzweifelbar sind, wurde auf die Durchführung solcher Teste verzichtet.

Das gesamte Blutvolumen der Tiere wurde als 6% des Körpergewichtes angenommen, die gesamte Knochenmasse als 8% des Körpergewichtes (38, 56). Von den Organen Leber, Milz, Nieren und Knochen wurden die Verhältnisse der spezifischen Aktivitäten der Organe / spezifische Aktivität des Blutes bestimmt. Es läßt sich auf diese Art eine evtl. aktive Anreicherung im Gewebe (ganz sicher bei Relationen über 1) besser sichtbar machen (siehe auch Tab.14, 16, 20, 23 und Abb.8, 10, 14, 17). Alle Ergebnisse sind nach dem radioaktiven Zerfall korrigiert, so daß sie direkt vergleichbar sind.

99mTc-Albumin	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
LUNGE	$\bar{x}$ 2,166 s 0,510	1,984 0,186	1,402 0,544	1,290 0,237	1,386 0,577	0,804 0,283	0,536 0,067	0,472 0,164	0,244 0,019	0,432 0,496
LEBER	$\bar{x}$ 6,338 s 1,176	7,252 2,833	5,080 0,428	4,186 0,271	7,196 3,863	3,000 0,603	4,910 3,069	2,232 0,822	2,308 0,222	1,516 0,238
MILZ	$\bar{x}$ 0,184 s 0,173	0,372 0,086	0,316 0,058	0,322 0,033	0,470 0,230	0,344 0,115	0,374 0,173	0,362 0,193	0,324 0,050	0,352 0,047
MAGEN	$\bar{x}$ 0,372 s 0,047	0,438 0,080	0,556 0,078	0,740 0,566	1,450 1,679	0,406 0,162	0,372 0,174	0,190 0,070	0,328 0,264	0,244 0,220
DARM	$\bar{x}$ 1,866 s 0,432	2,632 0,507	3,760 0,520	5,806 3,184	6,348 2,016	6,452 0,302	7,914 1,281	7,924 2,413	2,340 0,748	1,744 0,501
NIEREN	$\bar{x}$ 2,454 s 0,741	4,468 1,275	6,706 1,539	8,970 0,568	10,038 1,381	13,396 1,184	12,570 1,581	8,816 0,754	7,054 1,074	6,198 0,763
HERZ	$\bar{x}$ 0,702 s 0,151	0,560 0,084	0,424 0,064	0,316 0,052	0,326 0,109	0,204 0,051	0,156 0,009	0,122 0,059	0,066 0,013	0,040 0,010
BLUT	$\bar{x}$ 85,640 s 17,898	63,892 8,949	44,808 8,389	35,648 4,410	31,010 3,315	18,020 4,822	13,192 1,083	8,260 3,783	4,000 0,404	2,238 0,297
KNOCHEN	$\bar{x}$ 4,234 s 1,732	5,166 0,571	4,526 0,615	4,120 0,471	3,744 0,424	2,922 0,209	2,834 0,720	1,910 0,533	1,750 0,190	1,180 0,254
FEMUR	$\bar{x}$ 0,186 s 0,072	0,226 0,024	0,219 0,054	0,193 0,015	0,152 0,013	0,134 0,035	0,138 0,036	0,098 0,022	0,084 0,005	0,056 0,011

Tab. 4: Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für 99mTc-Albumin

131-J- Albumin	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
LUNGE	$\bar{x}$ 2,084 s 0,322	2,232 0,295	2,744 0,474	2,510 0,572	2,834 0,965	2,558 0,392	1,674 0,343	1,654 0,195	0,954 0,575	0,632 0,107
LEBER	$\bar{x}$ 8,018 s 0,980	8,320 1,325	8,568 0,936	6,666 0,541	6,398 0,810	5,102 0,626	3,604 0,516	2,686 0,207	2,018 0,884	1,258 0,254
MILZ	$\bar{x}$ 0,240 s 0,226	0,526 0,105	0,726 0,106	0,802 0,108	0,678 0,118	0,602 0,074	0,300 0,086	0,312 0,093	0,170 0,095	0,158 0,018
MAGEN	$\bar{x}$ 0,320 s 0,070	0,400 0,091	0,770 0,052	1,168 0,124	3,186 0,660	4,414 0,760	6,344 2,415	4,486 1,429	3,770 1,189	2,288 0,518
DARM	$\bar{x}$ 1,544 s 0,346	2,002 0,454	3,630 0,312	4,028 1,166	4,713 0,934	6,587 0,568	5,424 0,598	6,522 0,907	3,434 1,364	2,574 0,602
NIEREN	$\bar{x}$ 1,958 s 0,504	2,674 0,206	3,170 0,409	2,294 0,186	1,810 0,050	1,828 0,223	1,250 0,107	0,930 0,150	0,616 0,340	0,406 0,047
HERZ	$\bar{x}$ 0,672 s 0,129	0,632 0,063	0,672 0,082	0,596 0,115	0,688 0,179	0,690 0,086	0,524 0,047	0,428 0,054	0,224 0,091	0,144 0,025
BLUT	$\bar{x}$ 79,920 s 12,495	67,268 3,448	59,732 9,342	58,888 8,985	52,596 7,777	47,996 2,888	36,338 3,125	25,958 3,074	15,572 8,397	8,694 1,312
KNOCHEN	$\bar{x}$ 4,338 s 2,112	5,058 1,039	5,148 0,905	5,956 0,826	5,546 1,100	4,856 0,844	4,152 0,486	3,156 0,672	2,450 1,121	1,608 0,163
FEMUR	$\bar{x}$ 0,188 s 0,090	0,220 0,035	0,244 0,067	0,286 0,029	0,230 0,038	0,214 0,032	0,198 0,016	0,166 0,023	0,118 0,058	0,076 0,005

99mTc-Fibrinogen	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
LUNGE	$\bar{x}$	2,304	2,262	1,274	1,006	0,995	0,485	0,465	0,440	0,183
	s	0,183	0,557	0,444	0,192	0,451	0,071	0,131	0,207	0,039
LEBER	$\bar{x}$	13,480	14,910	18,374	15,196	12,633	14,315	13,788	13,246	23,878
	s	2,933	4,270	5,808	3,129	2,367	1,613	2,408	8,780	1,340
MILZ	$\bar{x}$	0,294	0,388	0,376	0,346	0,358	0,298	0,350	0,414	0,373
	s	0,063	0,092	0,067	0,033	0,104	0,053	0,074	0,072	0,052
MAGEN	$\bar{x}$	0,908	1,125	2,062	2,534	4,388	3,278	2,558	0,502	0,340
	s	0,202	0,120	0,355	0,409	0,543	0,697	0,716	0,175	0,065
DARM	$\bar{x}$	2,582	2,528	2,910	3,376	4,208	5,903	4,908	6,738	1,555
	s	0,437	0,317	0,296	0,584	0,324	1,931	0,630	3,042	0,217
NIEREN	$\bar{x}$	2,894	3,858	6,246	7,928	9,308	9,763	9,450	5,468	4,333
	s	0,666	0,362	1,404	0,991	1,594	0,516	0,988	0,506	0,382
HERZ	$\bar{x}$	0,628	0,825	0,394	0,244	0,248	0,145	0,105	0,060	0,050
	s	0,134	0,400	0,168	0,021	0,107	0,031	0,051	0,020	0,000
BLUT	$\bar{x}$	62,206	42,460	25,470	18,836	18,398	8,875	7,368	2,448	1,285
	s	0,743	12,667	3,071	2,858	4,836	1,480	1,751	0,972	0,102
KNOCHEN	$\bar{x}$	4,862	5,915	5,364	3,929	3,788	3,328	1,970	2,142	3,928
	s	1,226	0,768	1,340	0,426	0,382	0,686	0,896	0,741	0,729
FEMUR	$\bar{x}$	0,240	0,312	0,244	0,196	0,198	0,170	0,095	0,134	0,163
	s	0,034	0,048	0,070	0,009	0,041	0,028	0,053	0,033	0,005

Tab. 6: Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für 99mTc-Fibrinogen

131-J- Fibrinogen	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
LUNGE	$\bar{x}$ 4,340 1,792	5,417 2,461	2,904 1,614	3,546 1,353	3,805 1,380	2,553 0,443	2,620 0,834	2,130 0,867	1,056 0,390	0,425 0,066
LEBER	$\bar{x}$ 8,528 2,480	12,452 5,243	9,754 4,703	11,382 2,514	9,627 2,376	6,933 1,151	4,822 0,607	3,640 1,094	2,097 0,552	1,360 0,229
MILZ	$\bar{x}$ 0,433 0,275	0,722 0,349	0,664 0,386	0,952 0,205	0,880 0,267	0,685 0,202	0,578 0,248	0,374 0,155	0,296 0,047	0,200 0,016
MAGEN	$\bar{x}$ 0,796 0,644	0,637 0,307	0,750 0,163	1,716 0,705	6,047 2,917	10,087 4,848	8,460 4,271	6,880 2,160	3,154 1,558	1,288 0,504
DARM	$\bar{x}$ 2,527 1,357	2,437 0,753	2,080 0,821	3,587 0,460	4,573 0,918	5,026 1,083	7,351 2,549	8,275 3,740	3,436 1,929	2,207 0,456
NIEREN	$\bar{x}$ 2,736 1,711	3,030 1,176	2,116 0,851	2,454 0,875	3,055 1,579	1,613 0,497	1,412 0,205	0,962 0,319	0,634 0,136	0,410 0,070
HERZ	$\bar{x}$ 0,996 0,374	1,675 0,895	1,002 0,538	0,780 0,105	0,957 0,326	0,722 0,116	0,586 0,162	0,556 0,240	0,320 0,078	0,175 0,013
BLUT	$\bar{x}$ 89,570 14,521	73,622 25,377	60,400 31,903	57,448 17,417	67,118 18,673	44,945 15,677	39,728 7,123	32,132 15,376	21,224 8,409	9,020 0,651
KNOCHEN	$\bar{x}$ 8,466 7,122	7,165 2,381	5,350 1,813	6,768 0,932	6,773 0,540	6,602 1,176	5,444 1,009	5,230 1,802	3,496 0,332	3,453 0,894
FEMUR	$\bar{x}$ 0,392 0,244	0,377 0,133	0,254 0,114	0,338 0,026	0,360 0,057	0,338 0,057	0,256 0,022	0,260 0,089	0,174 0,020	0,143 0,017

99mTc-Albumin	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
LUNGE	$\bar{x}$ s 1,939 0,318	1,711 0,306	1,161 0,541	1,134 0,209	0,947 0,093	0,692 0,220	0,431 0,086	0,425 0,225	0,191 0,030	0,311 0,320
LEBER	$\bar{x}$ s 0,961 0,216	1,109 0,479	0,761 0,088	0,667 0,054	1,066 0,544	0,466 0,134	0,695 0,455	0,401 0,184	0,256 0,023	0,220 0,045
MILZ	$\bar{x}$ s 0,321 0,244	0,755 0,146	0,643 0,082	0,575 0,054	0,921 0,456	0,640 0,343	0,719 0,308	0,676 0,364	0,490 0,032	0,525 0,128
MAGEN	$\bar{x}$ s 0,103 0,032	0,190 0,079	0,141 0,066	0,273 0,190	0,477 0,548	0,116 0,058	0,142 0,095	0,089 0,058	0,077 0,034	0,097 0,077
DARM	$\bar{x}$ s 0,138 0,044	0,196 0,037	0,263 0,040	0,449 0,234	0,575 0,295	0,457 0,055	0,620 0,177	0,613 0,221	0,153 0,034	0,145 0,042
NIEREN	$\bar{x}$ s 2,154 0,628	3,453 0,774	5,322 1,773	8,093 1,125	7,817 1,443	11,342 1,666	9,258 2,056	7,560 1,145	4,989 0,862	4,937 0,688
HERZ	$\bar{x}$ s 1,244 0,352	0,970 0,146	0,801 0,157	0,573 0,096	0,533 0,126	0,394 0,094	0,243 0,047	0,227 0,121	0,099 0,020	0,072 0,018
BLUT	$\bar{x}$ s 7,169 1,459	5,145 0,822	3,749 0,559	2,831 0,292	2,449 0,271	1,445 0,398	0,934 0,159	0,698 0,350	0,265 0,029	0,166 0,034
KNOCHEN	$\bar{x}$ s 0,275 0,104	0,324 0,032	0,297 0,037	0,258 0,047	0,230 0,019	0,153 0,063	0,154 0,034	0,125 0,044	0,090 0,012	0,068 0,020
MUSKEL	$\bar{x}$ s 0,122 0,033	0,159 0,055	0,148 0,042	0,102 0,015	0,070 0,016	0,055 0,021	0,042 0,007	0,040 0,019	0,020 0,004	0,016 0,003

Tab. 8: Aktivität in % der Gesamtdosis pro Gramm Gewebe (spezifische Aktivität) für 99mTc-Albumin

131-J- Albumin	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
LUNGE	$\bar{x}$ 1,868 s 0,181	1,930 0,437	2,071 0,448	2,208 0,509	1,970 0,176	2,249 0,456	1,345 0,319	1,396 0,283	0,697 0,263	0,488 0,065
LEBER	$\bar{x}$ 1,215 s 0,211	1,263 0,229	1,281 0,133	1,065 0,135	0,964 0,162	0,785 0,150	0,505 0,146	0,468 0,070	0,227 0,106	0,184 0,050
MILZ	$\bar{x}$ 0,418 s 0,316	1,107 0,341	1,466 0,126	1,441 0,217	1,350 0,403	1,091 0,401	0,594 0,250	0,573 0,133	0,250 0,101	0,233 0,039
MAGEN	$\bar{x}$ 0,088 s 0,031	0,177 0,086	0,196 0,089	0,449 0,132	1,011 0,344	1,280 0,371	2,131 0,575	2,027 0,787	1,092 0,490	0,955 0,185
DARM	$\bar{x}$ 0,080 s 0,023	0,105 0,025	0,177 0,013	0,219 0,054	0,295 0,038	0,324 0,018	0,294 0,057	0,347 0,049	0,160 0,054	0,451 0,682
NIEREN	$\bar{x}$ 1,707 s 0,427	2,106 0,442	2,504 0,667	2,070 0,316	1,413 0,202	1,553 0,295	0,913 0,130	0,793 0,128	0,425 0,193	0,323 0,042
HERZ	$\bar{x}$ 1,189 s 0,356	1,092 0,125	1,283 0,339	1,091 0,249	1,142 0,209	1,357 0,255	0,808 0,147	0,773 0,132	0,337 0,120	0,264 0,053
BLUT	$\bar{x}$ 6,671 s 0,903	5,469 0,978	4,999 0,532	4,687 0,689	4,153 0,606	3,887 0,606	2,584 0,536	2,158 0,316	1,017 0,505	0,639 0,099
KNOCHEN	$\bar{x}$ 0,279 s 0,112	0,315 0,047	0,337 0,046	0,376 0,084	0,341 0,063	0,307 0,077	0,228 0,026	0,208 0,056	0,125 0,052	0,092 0,015
MUSKEL	$\bar{x}$ 0,092 s 0,035	0,112 0,042	0,106 0,019	0,115 0,030	0,113 0,038	0,134 0,053	0,107 0,030	0,133 0,022	0,080 0,028	0,067 0,013

Tab. 9: Aktivität in % der Gesamtdosis pro Gramm Gewebe (spezifische Aktivität) für 131-J-Albumin

99mTc-Fibrinogen	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
LUNGE	$\bar{x}$ s 1,839 0,330	1,568 0,415	1,162 0,436	0,775 0,086	0,718 0,220	0,423 0,109	0,313 0,196	0,324 0,154	0,189 0,082	0,172 0,031
LEBER	$\bar{x}$ s 1,758 0,258	2,224 0,662	2,965 0,847	2,349 0,723	1,913 0,545	2,434 0,527	2,211 0,450	2,607 0,892	2,003 1,032	3,335 0,093
MILZ	$\bar{x}$ s 0,689 0,208	0,912 0,254	0,968 0,277	0,624 0,093	0,662 0,225	0,618 0,181	0,568 0,280	0,781 0,395	0,740 0,245	0,793 0,111
MAGEN	$\bar{x}$ s 0,257 0,102	0,417 0,149	0,765 0,220	0,840 0,312	1,642 0,577	1,201 0,353	1,048 0,475	0,583 0,368	0,224 0,109	0,123 0,039
DARM	$\bar{x}$ s 0,197 0,033	0,210 0,038	0,279 0,045	0,296 0,069	0,362 0,026	0,519 0,190	0,379 0,118	0,752 0,272	0,544 0,211	0,115 0,022
NIEREN	$\bar{x}$ s 2,085 0,571	3,237 0,337	6,095 2,035	6,877 1,958	7,765 1,273	7,985 1,589	7,412 0,260	6,706 0,765	4,783 0,861	3,338 0,262
HERZ	$\bar{x}$ s 1,005 0,172	1,224 0,681	0,752 0,216	0,397 0,051	0,402 0,119	0,269 0,083	0,165 0,088	0,172 0,050	0,109 0,038	0,099 0,014
BLUT	$\bar{x}$ s 4,850 0,628	3,115 0,965	2,254 0,545	1,446 0,343	1,358 0,283	0,725 0,257	0,574 0,222	0,438 0,232	0,214 0,093	0,103 0,048
KNOCHEN	$\bar{x}$ s 0,296 0,082	0,341 0,063	0,367 0,093	0,235 0,044	0,222 0,034	0,204 0,032	0,120 0,065	0,177 0,036	0,142 0,041	0,247 0,049
MUSKEL	$\bar{x}$ s 0,154 0,016	0,233 0,098	0,144 0,058	0,085 0,013	0,107 0,049	0,101 0,075	0,037 0,004	0,056 0,039	0,039 0,011	0,046 0,009

Tab.10: Aktivität in % der Gesamtdosis pro Gramm Gewebe (spezifische Aktivität) für 99mTc-Fibrinogen

131-J-Fibrinogen	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
LUNGE	$\bar{x}$ 3,528 s 1,420	3,759 1,724	2,659 1,688	2,653 0,613	2,425 0,552	2,010 0,271	1,611 0,655	1,437 0,211	0,909 0,381	0,406 0,061
LEBER	$\bar{x}$ 1,169 s 0,275	1,879 0,940	1,615 0,792	1,715 0,310	1,396 0,373	1,161 0,268	0,780 0,123	0,650 0,228	0,359 0,164	0,191 0,036
MILZ	$\bar{x}$ 1,151 s 0,690	1,719 0,920	1,770 1,049	1,742 0,553	1,697 0,621	1,444 0,427	0,871 0,196	0,888 0,414	0,522 0,079	0,423 0,056
MAGEN	$\bar{x}$ 0,231 s 0,199	0,252 0,171	0,285 0,099	0,538 0,252	1,920 0,838	3,557 1,657	3,443 2,430	2,520 1,373	1,527 1,051	0,466 0,228
DARM	$\bar{x}$ 0,139 s 0,090	0,150 0,071	0,138 0,059	0,217 0,024	0,252 0,042	0,309 0,061	0,387 0,086	0,515 0,270	0,197 0,104	0,115 0,031
NIEREN	$\bar{x}$ 1,979 s 1,261	2,651 1,319	1,988 0,705	2,043 0,642	2,464 1,187	1,324 0,411	1,105 0,135	0,824 0,251	0,561 0,176	0,315 0,047
HERZ	$\bar{x}$ 1,599 s 0,580	2,434 1,302	1,962 1,208	1,302 0,340	1,517 0,354	1,311 0,475	0,930 0,308	1,024 0,561	0,592 0,137	0,360 0,065
BLUT	$\bar{x}$ 6,990 s 1,257	5,357 1,755	5,447 3,410	4,416 1,524	4,930 1,179	3,756 2,009	3,092 0,588	2,750 1,343	1,872 0,827	0,729 0,085
KNOCHEN	$\bar{x}$ 0,525 s 0,465	0,415 0,152	0,372 0,154	0,403 0,075	0,392 0,032	0,414 0,083	0,330 0,056	0,343 0,108	0,234 0,011	0,218 0,062
MUSKEL	$\bar{x}$ 0,276 s 0,234	0,258 0,177	0,175 0,084	0,159 0,034	0,245 0,114	0,229 0,063	0,211 0,046	0,215 0,077	0,147 0,036	0,130 0,017

Tab. 11: Aktivität in % der Gesamtdosis pro Gramm Gewebe (spezifische Aktivität) für 131-J-Fibrinogen

Lunge	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	3,052	2,134	1,635	1,602	1,248	1,077	0,636	0,548	0,248	1,324
	2,162	1,740	1,878	1,358	1,277	1,073	0,468	0,595	0,219	0,226
	1,917	2,197	0,528	0,970	0,965	0,835	0,518	0,616	0,231	0,189
	1,854	1,972	1,730	1,158	2,390	0,459	0,556	0,357	0,272	0,208
	1,851	1,884	1,226	1,363	1,044	0,574	0,492	0,244	0,249	0,206
131-I-Albumin	2,355	2,562	2,771	3,174	2,610	3,175	2,229	1,800	1,979	0,565
	2,346	1,787	2,684	2,778	2,708	2,529	1,362	1,498	0,749	0,771
	2,248	2,385	3,383	1,675	2,260	2,514	1,432	1,487	0,721	0,675
	1,700	2,306	2,840	2,234	4,498	2,093	1,715	1,916	0,655	0,647
	1,772	2,105	2,053	2,689	2,093	2,476	1,626	1,559	0,659	0,490
99mTc-Fibrinogen	2,449	2,154	0,997	1,129	1,667	0,528	0,291	0,740	0,115	0,153
	2,318	2,417	1,979	1,156	0,796	0,535	0,444	0,301	0,161	0,170
	2,147	2,151	1,350	1,011	0,773	0,376	0,548	0,264	0,339	0,167
	3,085	3,232	0,818	1,049	0,742	0,497	0,578	0,330	0,273	0,235
	2,505	1,532	1,218	0,675				0,574	0,214	
131-I-Fibrinogen	4,458	6,551	2,270	3,643	5,546	2,782	1,805	2,980	0,595	0,355
	6,738	9,356	4,579	5,443	2,918	2,386	2,107	3,136	0,632	0,405
	4,255	4,701	3,798	4,031	2,591	2,012	3,255	1,355	1,198	0,427
	2,405	6,014	0,434	2,781	2,551	2,119	2,189	1,405	1,479	0,514
	3,958	2,543	3,441	1,838	3,792	3,061	3,741	1,781	1,315	
		3,340			5,431	2,959				

Tab.12: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für die Lunge

Leber	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	4,654	6,248	5,496	4,095	4,096	3,410	2,838	2,703	2,059	1,169
	6,608	4,919	4,939	3,820	12,691	3,770	8,561	2,860	2,160	1,456
	6,844	12,190	5,509	4,335	9,825	2,894	7,845	2,914	2,404	1,469
	5,814	6,486	4,954	4,540	5,091	2,226	2,683	1,507	2,291	1,708
	7,783	6,409	4,497	4,134	4,270	2,702	2,521	1,176	2,630	1,771
131-I-Albumin	6,481	9,209	9,374	6,415	5,851	5,320	4,268	2,856	3,570	1,003
	8,139	6,441	7,966	6,050	6,963	4,644	3,498	2,626	1,805	1,175
	8,399	7,417	9,616	6,396	6,192	4,262	2,841	2,547	1,793	1,137
	7,908	9,499	8,490	7,341	7,513	5,584	3,653	2,446	1,460	1,300
	9,160	9,031	7,391	7,120	5,571	5,713	3,762	2,941	1,462	1,666
99mTc-Fibrinogen	12,591	21,442	16,500	13,134	13,633	12,373	15,676	12,970	23,660	24,877
	12,011	16,060	14,204	18,627	15,494	13,619	13,501	20,705	22,036	23,831
	18,713	14,263	14,884	16,633	11,031	15,470	15,479	17,736	6,969	24,981
	12,006	12,780	28,454	10,867	10,380	15,796	10,486	11,088	7,138	21,997
	12,090	16,654	17,841	16,722				10,776	6,419	
131-I-Fibrinogen	10,549	16,712	9,625	10,780	9,463	7,746	5,026	1,972	1,855	1,091
	9,623	18,806	14,657	14,789	10,209	7,788	4,381	5,024	1,377	1,565
	11,458	15,199	12,673	13,097	7,023	4,729	4,098	3,551	2,029	1,544
	6,009	10,800	1,952	9,357	6,799	6,974	4,939	3,919	2,845	1,254
	7,014	6,484	10,468	8,884	11,644	7,531	5,664	3,738	2,368	
		6,715			12,932	6,830				

Tab.13: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für die Leber

Leber/ Blut	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc- Albumin	0,074 0,189 0,158 0,120 0,158	0,214 0,160 0,358 0,169 0,173	0,210 0,198 0,192 0,199 0,221	0,218 0,222 0,245 0,251 0,245	0,272 0,778 0,632 0,280 0,259	0,340 0,314 0,308 0,317 0,325	0,451 1,257 1,181 0,388 0,366	0,554 0,564 0,560 0,630 0,641	0,947 1,116 0,869 1,026 0,509	1,350 1,365 1,317 1,278 1,338
131-I- Albumin	0,121 0,230 0,192 0,184 0,198	0,240 0,221 0,237 0,225 0,230	0,251 0,256 0,259 0,260 0,255	0,186 0,214 0,244 0,248 0,255	0,203 0,269 0,231 0,254 0,207	0,229 0,195 0,176 0,216 0,192	0,218 0,196 0,280 0,183 0,190	0,203 0,215 0,213 0,201 0,254	0,212 0,276 0,224 0,214 0,199	0,301 0,240 0,272 0,235 0,395
99mTc- Fibrinogen	0,324 0,402 0,400 0,300 0,398	1,526 0,762 0,979 0,362 0,764 0,416	1,314 1,096 1,026 2,196 1,137	1,356 1,731 2,287 0,831 2,097	1,823 2,456 0,899 0,928	3,782 2,856 4,411 3,005	4,262 5,358 5,485 2,002	9,901 16,187 8,589 2,037 2,665	22,507 24,898 3,336 5,167 6,262	30,481 34,010 34,918 30,396
131-I- Fibrinogen	0,186 0,230 0,154 0,111 0,167	0,773 0,375 0,618 0,343 0,135 0,139	0,237 0,545 0,360 0,264 0,209	0,459 0,367 0,635 0,245 0,406	0,427 0,425 0,140 0,159 0,320 0,371	0,439 0,387 0,273 0,183 0,450 0,325	0,184 0,353 0,234 0,234 0,306	0,503 0,251 0,281 0,197 0,182	0,174 0,243 0,129 0,210 0,337	0,232 0,283 0,293 0,235

Tab.14: Einzelwerte des Verhältnisses spezifische Aktivität Leber/spezifische Aktivität Blut

Milz	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	0,020 0,361 0,379 0,053 0,113	0,419 0,365 0,467 0,361 0,239	0,372 0,383 0,272 0,254 0,312	0,275 0,324 0,307 0,333 0,368	0,371 0,813 0,602 0,263 0,306	0,410 0,496 0,341 0,229 0,236	0,333 0,533 0,577 0,198 0,225	0,526 0,509 0,462 0,111 0,199	0,388 0,271 0,347 0,277 0,328	0,319 0,340 0,296 0,412 0,385
131-J-Albumin	0,021 0,440 0,522 0,071 0,152	0,684 0,524 0,400 0,556 0,471	0,758 0,853 0,582 0,656 0,779	0,699 0,861 0,672 0,875 0,904	0,780 0,721 0,771 0,502 0,620	0,702 0,570 0,622 0,630 0,497	0,368 0,339 0,369 0,240 0,175	0,390 0,369 0,292 0,159 0,346	0,432 0,122 0,140 0,119 0,128	0,170 0,183 0,135 0,164 0,137
99mTc-Fibrinogen	0,397 0,300 0,274 0,237 0,257	0,400 0,450 0,443 0,487 0,281 0,272	0,410 0,449 0,369 0,376 0,272	0,298 0,342 0,365 0,340 0,386	0,451 0,397 0,214 0,375	0,306 0,338 0,225 0,323	0,453 0,355 0,314 0,282	0,480 0,379 0,349 0,056 0,374	0,467 0,416 0,478 0,295 0,396	0,344 0,353 0,451 0,350
131-J-Fibrinogen	0,647 0,441 0,819 0,241 0,233	1,201 1,007 0,717 0,720 0,277 0,403	0,625 0,950 1,135 0,159 0,456	0,861 1,221 1,118 0,800 0,759	0,974 1,157 0,448 0,668 1,064	0,867 0,923 0,395 0,524 0,647 0,748	0,946 0,629 0,481 0,274 0,562	0,247 0,648 0,315 0,300 0,334	0,234 0,269 0,315 0,311 0,353	0,183 0,198 0,218 0,198

Tab. 15: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für die Milz

Milz Blut	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc- Albumin	0,005 0,093 0,098 0,019 0,039	0,198 0,141 0,173 0,100 0,137	0,202 0,141 0,173 0,176 0,174	0,193 0,199 0,208 0,206 0,211	0,358 0,678 0,458 0,154 0,275	0,582 0,512 0,340 0,301 0,352	0,740 0,873 1,077 0,458 0,608	1,059 0,984 0,941 0,812 0,928	1,964 2,101 1,704 2,004 1,570	2,658 3,284 3,289 3,479 3,009
131-J- Albumin	0,006 0,112 0,133 0,028 0,056	0,246 0,213 0,161 0,141 0,256	0,288 0,251 0,286 0,347 0,305	0,268 0,323 0,308 0,329 0,313	0,392 0,378 0,346 0,181 0,340	0,430 0,297 0,240 0,226 0,207	0,263 0,214 0,290 0,193 0,164	0,273 0,297 0,259 0,229 0,256	0,223 0,280 0,237 0,282 0,241	0,368 0,384 0,401 0,335 0,335
99mTc- Fibrinogen	0,189 0,186 0,125 0,115 0,099	0,470 0,336 0,359 0,252 0,214 0,207	0,315 0,537 0,464 0,412 0,425	0,425 0,451 0,703 0,301 0,395	0,748 0,768 0,331 0,264	1,066 0,893 0,759 0,752	0,767 0,831 1,224 1,041	5,405 3,850 2,491 0,200 1,110	7,993 5,873 2,063 2,007 3,093	6,491 7,060 9,204 8,102
131-J- Fibrinogen	0,211 0,195 0,235 0,087 0,065	0,916 0,317 0,344 0,418 0,096 0,152	0,149 0,571 0,588 0,306 0,224	0,507 0,430 0,759 0,217 0,283	0,546 0,588 0,170 0,123 0,425 0,434	0,560 0,578 0,270 0,169 0,638 0,427	0,216 0,299 0,294 0,251 0,364	0,929 0,422 0,367 0,204 0,195	0,396 0,596 0,177 0,222 0,282	0,598 0,503 0,606 0,622

Tab.16: Einzelwerte des Verhältnisses spezifische Aktivität Milz/spezifische Aktivität Blut

Magen	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	0,438	0,549	0,515	0,467	0,540	0,667	0,275	0,234	0,147	0,072
	0,338	0,416	0,620	0,459	1,083	0,287	0,555	0,264	0,140	0,586
	0,365	0,339	0,461	0,550	0,791	0,255	0,555	0,228	0,764	0,078
	0,321	0,484	0,647	0,473	0,423	0,417	0,260	0,118	0,401	0,149
	0,389	0,401	0,531	1,753	4,420	0,387	0,197	0,111	0,186	0,334
131-I-Albumin	0,366	0,531	0,740	1,192	3,469	4,449	4,296	4,347	5,020	1,623
	0,286	0,319	0,847	1,306	3,293	3,856	4,902	3,433	2,107	2,901
	0,395	0,350	0,709	0,974	3,720	4,130	5,260	3,565	3,091	1,984
	0,216	0,459	0,780	1,159	3,409	3,922	10,276	6,946	3,939	2,652
	0,322	0,336	0,772	1,209	2,039	5,712	6,984	4,134	4,693	2,330
99mTc-Fibrinogen	1,052	1,133	1,648	2,063	4,869	2,711	2,041	0,867	0,458	0,340
	1,074	1,125	2,626	2,778	3,638	3,844	2,113	2,782	0,344	0,263
	1,032	1,158	1,960	2,417	4,686	3,924	3,593	1,409	0,796	0,341
	0,617	0,907	2,029	3,096	4,348	2,639	2,489	1,403	0,434	0,421
	0,766	1,151	2,044	2,310				1,447	0,480	
131-I-Fibrinogen	0,974	1,024	0,712	1,896	5,327	15,858	8,298	5,001	1,632	0,967
	0,479	1,030	0,907	2,797	7,691	14,444	6,501	10,439	1,986	0,791
	1,854	0,551	0,854	1,639	3,146	4,638	15,806	7,300	2,919	1,492
	0,362	0,414	0,485	1,296	2,257	4,192	5,020	6,027	3,688	1,899
	0,322	0,369	0,795	0,943	8,246	10,849	6,678	5,626	5,538	

Tab.17: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für den Magen

Darm	1'	- 5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	1,347	3,047	3,823	4,723	4,850	6,268	7,343	11,632	2,255	1,352
	2,277	2,151	3,426	3,907	6,417	6,612	9,186	8,162	1,124	2,321
	1,570	2,024	3,075	3,727	6,096	6,218	9,344	8,173	2,974	1,446
	1,795	3,065	4,067	5,377	4,679	6,121	7,237	5,247	2,429	1,337
	2,329	2,870	4,402	11,385	9,687	6,439	6,458	6,408	2,915	2,261
131-I-Albumin	1,180	2,420	3,886	3,146	4,574	6,384	6,371	7,346	5,781	2,096
	1,817	1,394	3,139	3,503	4,017	6,541	5,279	6,539	2,220	3,346
	1,184	1,660	3,677	2,843	3,891	5,836	4,867	5,007	3,133	2,247
	1,631	2,374	3,900	5,044	4,856	7,391	5,010	6,646	2,900	2,081
	1,910	2,164	3,546	5,503	6,227	6,784	5,594	7,071	3,137	3,099
99mTc-Fibrinogen	3,109	2,649	3,241	3,076	4,156	4,585	5,341	11,708	4,162	1,564
	2,391	2,038	2,750	2,927	3,872	3,913	4,210	6,298	9,083	1,284
	2,616	2,462	2,880	2,863	4,646	7,082	5,531	7,114	4,487	1,811
	1,957	3,026	2,523	3,903	4,147	7,416	4,549	8,776	7,786	1,568
	2,831	2,472	3,163	4,110				8,349	11,008	
131-I-Fibrinogen	2,089	2,630	2,623	3,940	4,427	6,514	11,820	3,604	2,004	1,583
	1,736	2,647	2,134	3,843	4,489	4,369	5,517	10,131	1,821	3,260
	4,693	2,881	2,229	2,801	4,161	3,483	6,954	13,490	3,993	2,679
	1,346	1,963	0,681	3,781	3,534	5,921	6,203	7,659	5,367	2,307
	1,900	1,714	2,724	3,869	4,847	4,837	6,761	6,709	5,613	

Tab.18: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für den Darm

Nieren	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	2,065	4,359	6,562	8,951	11,774	12,259	14,752	9,512	7,582	5,736
	3,693	6,489	6,467	9,149	10,555	13,107	12,228	9,224	5,475	7,228
	2,513	3,107	4,940	8,108	8,667	12,846	13,592	8,638	6,891	6,617
	1,765	4,636	6,370	8,954	8,567	15,384	11,133	9,118	6,923	5,595
	2,226	3,740	9,190	9,685	10,619	13,580	11,152	7,587	8,397	6,799
131-J-Albumin	1,660	3,021	3,728	2,388	1,805	1,858	1,362	1,044	1,223	0,330
	2,779	2,557	3,368	2,542	1,800	1,564	1,200	0,875	0,510	0,444
	2,015	2,526	3,041	2,240	1,814	1,693	1,138	0,871	0,489	0,411
	1,467	2,552	3,080	2,262	1,889	1,881	1,367	0,743	0,432	0,396
	1,857	2,705	2,630	2,043	1,754	2,149	1,184	1,115	0,434	0,447
99mTc-Fibrinogen	3,737	3,758	7,898	6,622	7,321	9,243	10,749	8,265	4,896	4,234
	3,106	3,549	4,630	7,454	9,834	9,401	9,290	6,630	5,762	4,365
	3,190	4,093	6,460	7,848	11,120	10,161	9,410	8,422	5,643	4,833
	2,249	3,350	5,008	8,515	8,958	10,246	8,347	7,708	6,058	3,909
	2,176	4,164	7,235	9,207				7,755	4,982	
131-J-Fibrinogen	3,491	4,740	1,776	2,169	2,645	1,911	1,477	0,571	0,580	0,324
	2,095	3,700	2,922	3,557	2,833	1,384	1,274	1,458	0,431	0,455
	5,374	3,471	2,947	3,195	1,508	0,984	1,371	0,901	0,670	0,467
	1,451	2,772	0,917	1,676	1,660	1,269	1,214	0,952	0,786	0,394
	1,272	1,734	2,014	1,672	5,716	2,347	1,734	0,926	0,696	
		1,775			3,984	1,795				

Tab.19: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für die Nieren

$\frac{\text{Nieren}}{\text{Blut}}$	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	0,181 0,475 0,324 0,207 0,280	0,937 0,938 0,411 0,646 0,538	1,617 0,680 1,047 1,605 2,565	2,862 2,814 2,542 3,016 3,028	3,785 3,145 2,638 2,741 3,673	6,965 6,148 6,840 13,481 8,308	10,927 9,349 9,762 8,590 10,765	9,584 8,101 8,796 20,569 19,072	19,186 16,322 16,914 20,065 21,674	39,833 37,568 26,006 23,645 26,601
131-J-Albumin	0,171 0,354 0,256 0,194 0,248	0,494 0,390 0,363 0,323 0,368	0,644 0,284 0,497 0,592 0,515	0,415 0,476 0,474 0,464 0,380	0,302 0,337 0,326 0,371 0,370	0,456 0,371 0,349 0,450 0,373	0,325 0,354 0,344 0,365 0,398	0,365 0,319 0,387 0,329 0,445	0,400 0,451 0,413 0,411 0,440	0,595 0,501 0,507 0,405 0,546
99mTc-Fibrinogen	0,548 0,550 0,414 0,292 0,358	1,765 0,965 1,382 0,578 1,133 0,990	3,316 1,845 2,708 2,744 2,824	3,782 4,100 5,810 4,524 5,659	5,059 8,646 5,300 4,737	11,502 10,349 14,692 9,549	16,912 16,735 14,109 8,403	33,842 22,459 20,051 9,189 10,460	25,795 37,559 15,498 20,605 24,749	30,726 31,180 37,939 30,157
131-J-Fibrinogen	0,350 0,265 0,440 0,140 0,152	1,447 0,423 0,694 0,536 0,213 0,206	0,230 0,586 0,509 0,882 0,247	0,511 0,522 0,835 0,272 0,374	0,617 0,654 0,176 0,229	0,441 0,361 0,288 0,163	0,313 0,466 0,322 0,304	0,780 0,316 0,350 0,215 0,246	0,302 0,440 0,280 0,354	0,407 0,413 0,499 0,412

Tab. 20: Einzelwerte des Verhältnisses spezifische Aktivität Nieren/spezifische Aktivität Blut

Herz	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	0,899	0,527	0,425	0,367	0,285	0,229	0,167	0,154	0,054	0,031
	0,814	0,520	0,513	0,352	0,269	0,256	0,162	0,159	0,058	0,040
	0,593	0,533	0,432	0,334	0,288	0,234	0,154	0,179	0,078	0,034
	0,542	0,513	0,421	0,237	0,516	0,138	0,150	0,082	0,062	0,045
	0,673	0,713	0,334	0,289	0,257	0,157	0,149	0,042	0,075	0,045
131-J-Albumin	0,672	0,610	0,680	0,725	0,633	0,731	0,588	0,495	0,377	0,123
	0,870	0,577	0,734	0,694	0,604	0,572	0,500	0,443	0,161	0,182
	0,645	0,598	0,655	0,511	0,656	0,797	0,467	0,440	0,210	0,119
	0,514	0,634	0,753	0,459	1,004	0,647	0,507	0,409	0,162	0,152
	0,655	0,737	0,543	0,588	0,548	0,699	0,545	0,345	0,209	0,146
99mTc-Fibrinogen	0,739	0,749	0,358	0,246	0,401	0,185	0,073	0,133	0,039	0,052
	0,497	1,171	0,688	0,262	0,227	0,145	0,087	0,075	0,038	0,051
	0,526	0,853	0,325	0,256	0,215	0,118	0,082	0,067	0,077	0,045
	0,574	1,378	0,220	0,238	0,150	0,133	0,178	0,103	0,063	0,047
	0,795	0,353	0,399	0,210				0,109	0,075	
131-J-Fibrinogen	1,366	2,449	1,491	0,631	1,318	0,830	0,521	0,390	0,255	0,164
	0,604	2,847	1,230	0,893	0,795	0,611	0,467	0,966	0,236	0,178
	1,161	1,835	0,787	0,747	0,806	0,711	0,462	0,394	0,328	0,191
	0,589	1,544	0,164	0,874	0,502	0,887	0,848	0,531	0,346	0,171
	1,257	0,591	1,340	0,759	0,991	0,612	8,635	0,504	0,427	
		0,778			1,327	0,680				

Tab.21: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für das Herz

Femur	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc- Albumin	0,076	0,242	0,235	0,178	0,125	0,159	0,098	0,105	0,083	0,040
	0,191	0,199	0,285	0,195	0,149	0,165	0,176	0,124	0,078	0,050
	0,280	0,258	0,206	0,200	0,174	0,126	0,168	0,117	0,088	0,062
	0,166	0,216	0,210	0,223	0,151	0,083	0,126	0,078	0,075	0,060
	0,208	0,210	0,139	0,189	0,158	0,032	0,112	0,073	0,089	0,068
131-J- Albumin	0,080	0,197	0,272	0,279	0,171	0,227	0,184	0,174	0,217	0,072
	0,183	0,207	0,323	0,282	0,231	0,194	0,223	0,195	0,100	0,080
	0,328	0,276	0,276	0,245	0,256	0,239	0,186	0,165	0,106	0,073
	0,161	0,189	0,194	0,327	0,256	0,154	0,208	0,138	0,081	0,079
	0,191	0,222	0,159	0,290	0,201	0,263	0,192	0,149	0,080	0,078
99mTc- Fibrinogen	0,251	0,337	0,174	0,191	0,246	0,214	0,025	0,134	0,163	0,170
	0,210	0,321	0,249	0,191	0,206	0,167	0,100	0,168	0,111	0,162
	0,262	0,365	0,202	0,189	0,169	0,145	0,117	0,111	0,097	0,100
	0,281	0,335	0,234	0,214	0,158	0,146	0,136	0,146	0,084	0,157
	0,201	0,229	0,271	0,198	0,158	0,146	0,136	0,111	0,073	0,170
131-J- Fibrinogen	0,401	0,530	0,288	0,302	0,409	0,436	0,234	0,189	0,191	0,136
	0,211	0,540	0,301	0,370	0,324	0,305	0,248	0,140	0,165	0,123
	0,308	0,368	0,205	0,345	0,300	0,294	0,252	0,223	0,160	0,152
	0,270	0,274	0,093	0,341	0,310	0,368	0,261	0,274	0,199	0,156
	0,268	0,225	0,393	0,334	0,392	0,324	0,290	0,212	0,154	0,154

Tab. 22a: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für den Femur

Knochen	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	1,730	4,835	4,776	3,838	3,373	3,006	2,105	1,309	1,691	0,782
	3,698	5,710	5,469	4,425	4,266	3,312	3,882	2,575	1,635	1,121
	6,495	5,851	4,168	3,949	4,037	2,798	3,246	2,350	1,733	1,262
	4,684	4,832	4,300	4,771	3,764	2,663	2,464	1,728	1,614	1,275
	4,555	4,599	3,907	3,608	3,282	0,726	2,482	1,581	2,081	1,462
131-I-Albumin	1,816	3,946	5,523	6,038	4,605	4,296	3,934	2,164	4,435	1,402
	3,528	5,950	6,296	6,391	6,629	3,782	4,913	4,040	2,092	1,806
	7,625	6,312	5,582	4,818	5,941	5,304	3,599	3,314	2,077	1,485
	4,551	4,230	3,967	6,992	6,391	4,963	4,072	3,072	1,756	1,667
	4,172	4,851	4,468	5,544	4,156	5,938	4,247	3,203	1,876	1,672
99mTc-Fibrinogen	4,703	6,355	4,336	4,133	4,153	4,201	0,768	3,042	3,118	3,654
	4,743	5,970	6,770	4,305	4,073	3,473	1,814	3,367	2,661	3,632
	6,821	6,654	4,242	3,201	3,374	3,057	2,560	2,244	2,031	5,011
	4,632	6,285	6,886	4,017	3,560	2,582	2,739	2,955	1,443	3,422
	3,417	4,485	4,591	3,986				1,920	1,464	
131-I-Fibrinogen	7,532	9,994	7,193	6,526	6,904	8,566	7,121	4,274	3,652	2,922
	4,776	10,031	5,851	8,330	6,427	6,340	4,515	8,213	3,970	2,762
	21,004	6,714	4,310	5,846	5,994	6,187	5,495	4,481	3,338	4,735
	4,459	5,143	2,754	6,405	6,977	6,520	5,249	5,554	3,431	3,387
	4,555	4,407	6,656	6,725	6,752	4,983	4,853	3,642	3,092	

Tab. 22b: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Organ für den Knochen

Knochen Blut	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc- Albumin	0,011 0,037 0,063 0,047 0,048	0,071 0,066 0,060 0,060 0,060	0,090 0,079 0,065 0,083 0,093	0,078 0,086 0,081 0,118 0,093	0,080 0,103 0,099 0,088 0,102	0,113 0,106 0,112 0,175 0,039	0,124 0,224 0,174 0,146 0,168	0,098 0,171 0,170 0,284 0,340	0,336 0,333 0,301 0,361 0,371	0,333 0,419 0,428 0,391 0,455
131-J- Albumin	0,014 0,035 0,073 0,051 0,047	0,044 0,072 0,070 0,048 0,060	0,065 0,071 0,068 0,059 0,075	0,067 0,076 0,067 0,105 0,086	0,057 0,101 0,086 0,092 0,079	0,070 0,063 0,082 0,088 0,091	0,075 0,110 0,081 0,083 0,100	0,056 0,112 0,105 0,099 0,111	0,113 0,128 0,125 0,128 0,132	0,156 0,147 0,135 0,126 0,163
99mTc- Fibrinogen	0,053 0,065 0,079 0,055 0,051	0,129 0,106 0,164 0,077 0,087 0,095	0,134 0,209 0,127 0,256 0,121	0,182 0,158 0,166 0,142 0,174	0,204 0,249 0,116 0,125	0,415 0,276 0,326 0,194	0,090 0,234 0,285 0,215	0,860 0,854 0,397 0,298 0,206	1,397 1,339 0,417 0,357 0,506	2,000 2,310 3,265 2,074
131-J- Fibrinogen	0,058 0,047 0,154 0,039 0,050	0,180 0,075 0,098 0,071 0,039 0,055	0,068 0,090 0,053 0,179 0,055	0,118 0,081 0,106 0,089 0,107	0,115 0,103 0,051 0,064 0,086 0,087	0,156 0,119 0,134 0,068 0,128 0,126	0,116 0,118 0,096 0,103 0,104	0,407 0,133 0,130 0,106 0,073	0,162 0,314 0,090 0,089 0,125	0,278 0,224 0,423 0,280 0,260

Tab. 23: Einzelwerte des Verhältnisses spezifische Aktivität Knochen/spezifische Aktivität Blut

Muskel	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc- Albumin	0,073	0,223	0,151	0,103	0,070	0,060	0,050	0,047	0,014	0,011
	0,121	0,136	0,219	0,100	0,071	0,067	0,037	0,057	0,025	0,017
	0,113	0,077	0,122	0,092	0,052	0,029	0,049	0,057	0,021	0,016
	0,145	0,171	0,123	0,127	0,095	0,037	0,037	0,022	0,019	0,018
	0,160	0,186	0,123	0,090	0,064	0,080	0,035	0,016	0,023	0,020
131-J- Albumin	0,051	0,166	0,121	0,094	0,108	0,110	0,140	0,115	0,129	0,059
	0,068	0,088	0,119	0,081	0,104	0,123	0,089	0,165	0,079	0,076
	0,088	0,075	0,110	0,110	0,078	0,085	0,135	0,148	0,067	0,060
	0,126	0,083	0,108	0,137	0,178	0,129	0,068	0,118	0,061	0,055
	0,129	0,148	0,073	0,155	0,098	0,225	0,102	0,118	0,065	0,084
99mTc- Fibrinogen	0,177	0,312	0,106	0,082	0,171	0,205	0,031	0,124	0,026	0,048
	0,149	0,217	0,228	0,071	0,119	0,099	0,037	0,057	0,032	0,053
	0,161	0,300	0,100	0,076	0,066	0,032	0,037	0,027	0,054	0,050
	0,152	0,336	0,105	0,104	0,070	0,066	0,041	0,035	0,040	0,032
	0,133	0,113	0,181	0,092				0,038	0,045	
131-J- Fibrinogen	0,295	0,578	0,171	0,122	0,287	0,231	0,272	0,274	0,191	0,121
	0,134	0,281	0,207	0,168	0,233	0,173	0,209	0,320	0,165	0,133
	0,676	0,252	0,136	0,128	0,162	0,137	0,187	0,156	0,114	0,151
	0,139	0,249	0,067	0,202	0,149	0,287	0,152	0,170	0,105	0,113
	0,136	0,106	0,294	0,177	0,183	0,297	0,236	0,155	0,158	

Tab. 24: Einzelwerte der Aktivität in % der Gesamtdosis pro Gramm Gewebe für die Muskulatur

Blut	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	117,403 78,121 80,325 78,266 74,076	52,852 67,800 76,613 62,802 59,402	46,821 54,360 49,651 40,359 32,848	38,381 40,231 37,740 31,543 30,352	32,729 32,212 31,754 33,203 25,158	20,791 23,624 19,659 11,951 14,181	13,156 13,511 14,534 13,238 11,520	10,449 11,711 10,803 4,740 3,599	3,934 3,797 4,464 3,474 4,339	1,810 2,080 2,289 2,505 2,514
131-I-Albumin	100,040 79,011 81,509 69,373 69,665	69,547 64,290 70,487 69,155 62,846	66,749 67,853 64,314 52,934 46,821	70,574 66,028 55,887 51,750 50,198	62,812 51,217 53,813 54,040 41,206	48,188 46,724 50,523 43,788 50,747	40,838 35,058 34,493 38,179 33,119	30,095 28,163 24,781 24,096 22,647	30,483 12,784 12,940 10,598 11,060	6,988 9,568 8,557 10,350 8,002
99mTc-Fibrinogen	69,127 56,979 66,991 66,101 21,832	28,211 43,666 31,624 63,714 40,240 47,325	25,300 25,351 26,090 20,992 29,624	17,733 21,306 15,134 22,113 7,902	15,907 12,806 22,698 22,169	7,924 9,845 7,329 10,403	6,478 6,062 6,997 9,935	2,749 3,070 4,403 7,332 7,249	1,751 1,550 3,778 3,117 2,003	1,431 1,234 1,189 1,281
131-I-Fibrinogen	121,278 79,712 106,380 88,002 71,396	43,416 103,843 53,396 56,860 88,533 95,384	81,930 50,412 63,352 11,068 94,347	48,000 79,886 42,893 22,300 49,150	47,084 48,729 94,589 84,000 61,016 68,303	42,740 41,497 36,115 75,298 30,411 13,786	48,027 29,816 44,589 39,955 36,242	8,225 48,311 26,960 40,714 36,759	17,636 9,876 28,858 30,181 19,558	8,222 9,039 8,771 9,453

Tab. 2: Einheitswerte der Aktivität in % der Gesamtaktivität pro Organ für das gesamte Blutvolumen

Verteilungsraum	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	53,24	118,25	133,49	162,84	190,96	300,61	475,01	598,53	1588,63	3452,96
	80,01	92,18	114,98	155,35	194,02	264,55	462,52	533,70	1645,86	3004,71
	77,81	81,58	125,88	165,61	196,82	319,55	430,04	578,55	1440,10	2729,83
	79,85	99,52	154,86	198,14	188,24	522,96	472,12	1318,32	1798,93	2486,20
	84,37	105,22	190,27	205,92	248,43	440,73	542,54	1736,12	1440,49	2495,28
$\bar{x}$	75,06	99,35	143,90	177,57	203,69	369,68	476,45	952,98	1574,80	2833,80
s	12,43	13,77	29,75	22,81	23,91	108,26	41,04	545,07	161,27	405,83
131-I-Albumin	62,47	89,87	93,63	88,55	99,51	129,69	153,04	207,68	205,03	894,31
	79,10	97,21	92,11	94,66	122,04	133,76	178,28	221,91	488,90	653,19
	76,67	88,67	97,17	111,84	116,13	123,69	181,19	252,18	483,00	730,38
	90,09	90,37	118,06	120,76	115,67	142,73	163,71	259,39	589,71	603,86
	89,71	99,45	133,48	124,50	151,67	123,17	188,74	276,02	565,09	781,00
$\bar{x}$	79,61	93,11	106,89	108,06	121,00	130,61	172,99	243,44	466,35	732,55
s	7,28	4,87	18,17	15,86	19,08	8,08	14,38	27,99	153,33	113,33
99mTc-Fibrinogen	90,41	221,53	247,04	352,43	392,92	788,10	964,87	2272,91	3570,21	4350,21
	109,69	143,07	246,54	293,34	488,02	634,80	1030,86	2032,03	4029,84	5067,89
	93,30	197,60	239,55	412,98	275,36	852,89	893,10	1419,48	1655,01	5199,76
	85,52	98,09	297,72	282,64	281,93	600,86	629,04	807,73	1960,26	4881,10
	120,58	155,43	210,98	349,11				862,18	3118,00	
$\bar{x}$	101,71	157,96	248,37	338,10	359,56	719,16	879,47	1848,58	2870,66	4876,99
s	12,94	44,94	31,29	52,47	101,21	120,76	176,18	783,29	1020,40	369,11
131-I-Fibrinogen	61,71	143,96	76,29	145,30	132,77	146,23	130,13	* 759,69	354,34	759,71
	78,41	60,18	123,98	78,24	128,27	150,62	209,64	130,18	* 632,65	648,18
	58,76	117,04	98,65	145,68	67,50	172,97	140,17	231,79	216,58	712,69
	70,24	109,92	* 522,63	86,44	73,62	83,00	156,42	153,53	207,08	661,06
	87,41	70,36	66,25	127,16	102,43	205,52	172,45	170,01	319,51	
$\bar{x}$	71,31	94,50	91,29	116,56	99,32	150,29	161,76	171,38	274,38	695,41
s	11,84	34,04	25,66	21,61	27,21	40,38	31,23	43,46	73,71	51,14

Tab. 26: Verteilungsraum in ml/kg Körpergewicht Einzelwerte mit Mittelwert und Standardabweichung
(die mit * gekennzeichneten Werte wurden bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt)

Ganzkörper	1'	5'	15'	30'	1h	2h	4h	8h	16h	24h
99mTc-Albumin	84,749	67,795	73,866	67,713	53,698	52,464	45,182	40,243	22,714	16,627
	96,316	83,530	62,141	69,636	71,276	52,387	52,763	39,733	20,596	19,821
	80,835	81,380	73,203	69,476	63,137	47,533	55,730	39,773	24,927	16,630
	88,496	82,572	69,494	66,342	61,988	44,418	41,267	30,636	22,574	17,397
	96,235	89,878	73,218	72,314	68,728	50,560	39,965	25,577	26,450	19,793
$\bar{x}$ s	87,326	81,031	70,384	69,096	63,765	49,472	46,961	35,192	23,637	18,054
	5,748	8,096	4,920	2,252	6,818	3,462	7,009	6,714	2,579	1,631
131-I-Albumin	65,266	67,433	74,896	70,269	61,775	71,607	62,540	52,111	90,570*	38,496
	99,635	68,519	73,589	74,886	70,276	63,733	54,161	54,344	38,583	38,370
	71,228	61,679	73,156	63,766	66,783	74,604	53,677	51,224	39,263	33,400
	70,592	76,086	67,314	69,513	70,017	68,007	64,120	63,287	34,258	33,752
	85,072	71,396	65,026	66,355	61,598	80,327	59,747	56,197	37,404	35,841
$\bar{x}$ s	76,190	69,023	70,791	68,958	66,090	71,668	58,845	55,433	37,302	35,972
	10,544	5,297	4,341	4,210	4,249	6,331	4,763	4,801	2,167	2,433
99mTc-Fibrinogen	79,671	68,802	72,528	47,399	51,957	41,106	47,306	40,483	38,854	37,376
	79,600	72,529	56,314	63,246	48,667	41,590	44,936	47,205	36,120	36,144
	73,414	62,072	71,464	63,965	56,610	51,940	45,472	44,746	27,203	39,489
	78,217	68,102	74,935	55,450	50,712	51,531	41,992	41,483	29,973	34,512
	75,277	68,011	67,726	62,677				40,617	31,424	
$\bar{x}$ s	77,236	67,100	68,593	58,547	51,987	46,542	44,977	42,907	32,635	36,930
	2,781	4,187	7,340	7,113	3,368	6,003	2,277	2,958	4,774	2,116
131-I-Fibrinogen	95,556	95,764	106,709	59,004	93,455	75,113	81,047	42,501	28,033	20,311
	84,998	112,000	66,458	90,877	60,570	62,904	60,432	98,605	29,072	22,692
	102,906	102,334	55,035	72,215	91,657	98,654	68,875	63,230	54,968	32,355
	93,296	67,655	8,644*	98,112	76,357	79,100	68,926	72,998	68,272	21,898
	111,557	91,570	77,030	86,529	87,279	61,397	59,449	60,846	64,734	
$\bar{x}$ s	101,843	92,404	81,308	79,347	83,819	73,218	67,746	67,636	49,016	24,314
	17,925	16,322	17,544	13,473	13,100	10,234	8,688	20,525	19,309	5,451

Tab. 27: Ganzkörperaktivität in % der Gesamtdosis mit Mittelwert und Standardabweichung (die mit * gekennzeichneten Werte wurden bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt)

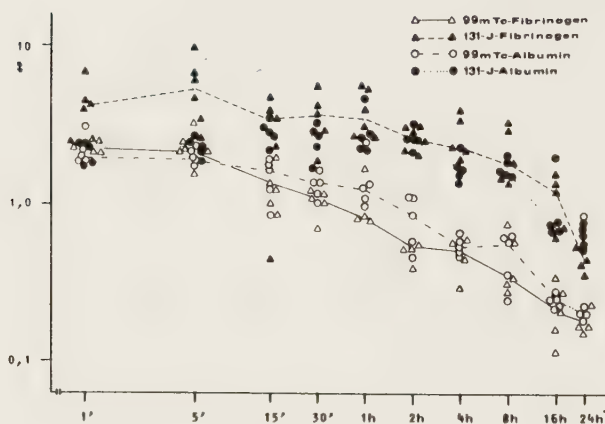


Abb.6: Aktivitätsverteilung in der LUNGE in % der Gesamtdosis

C.2.1. LUNGE (Abb.6, Tab.12)

Anfänglich liegen die Anteile für alle vier Substanzen zwischen 2-3%. Die 99mTc-markierten Substanzen fallen jedoch schon nach 5 min wesentlich schneller ab, als die 131I-markierten. Unterschiede zwischen Albumin und Fibrinogen lassen sich innerhalb des gleichen Isotopes nicht erkennen

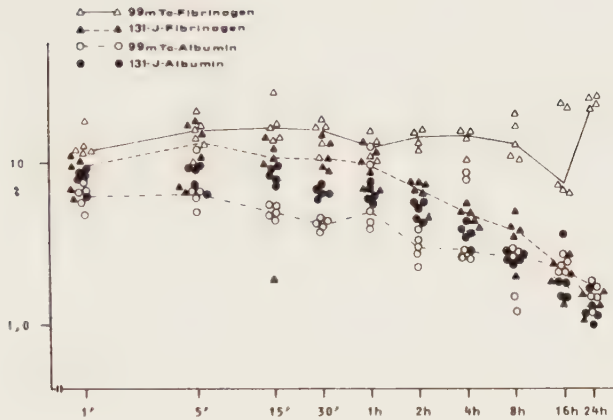


Abb. 7: Aktivitätsverteilung in der LEBER in % der Gesamtdosis

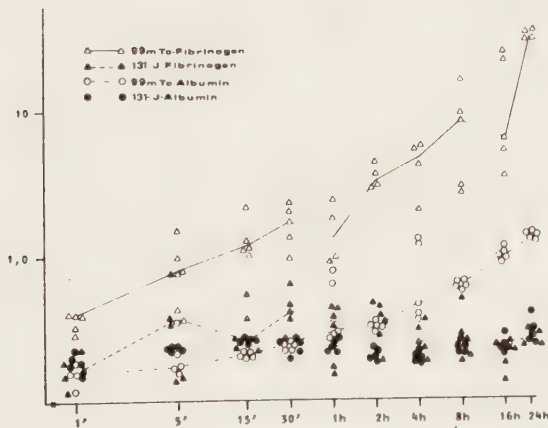


Abb. 8: Verhältnis spez. Akt. LEBER/spez. Akt. BLUT

C.2.2. LEBER (Abb.7, 8, Tab.13, 14)

In der Leber läßt sich für 99m-Tc-Albumin kein Gipfel erkennen. Diese Aktivität fällt von anfangs 6-7% langsam ab, nach 24h auf 1,5%. Die 131-J-markierten Substanzen liegen in ihrer Anfangsaktivität etwa 1,5-2 mal höher wie das 99m-Tc-Albumin, fallen über 8h langsamer ab und liegen aber nach 24h geringfügig niedriger bei 1,3%. Bei beiden Fibrinogenpräparaten erfolgt ein Anstieg bis 1h p.i., der aber beim 99m-Tc-Fibrinogen den doppelten Wert des 131-J-Fibrinogens erreicht. Das 99m-Tc-Fibrinogen fällt auch nicht wesentlich ab, sondern steigt zum 24h-Wert noch einmal an. Bemerkenswert ist das Ansteigen der Relation spez.Akt.Leber/spez.Akt.Blut über den Wert von 1 bei den 99m-Tc-Präparaten, beim 99m-Tc-Albumin allerdings nur geringfügig nach 16h, beim 99m-Tc-Fibrinogen wesentlich steiler. Hier wird der Wert 1 schon nach 15min überschritten und steigt nach 24h auf Werte über 30. Bei den 131-J-Präparaten ist nur beim 131-J-Fibrinogen ein geringer Anstieg zwischen 5min und 15min zu beobachten, der aber den Wert 1 nicht erreicht. Das Verhältnis beim 131-J-Albumin bleibt fast unverändert über 24h.

C.2.3. MILZ (Abb.9, 10, Tab.15, 16)

Der Aktivitätsverlauf in der Milz ist bei allen vier Substanzen nicht sehr unterschiedlich. Auffallend ist jedoch der konstante Verlauf für die 99m-Tc-Präparate zwischen 0,3 und 0,4% über die gesamte Zeit, wohingegen die 131-J-Präparate einen leichten Gipfel nach 30min bis 1h bilden, um dann auf Werte von 1,5-2% nach 24h abzufallen. Auffallend auch hier das Verhalten der Relation spez.Akt. Milz/spez.Akt.Blut. Ähnlich wie bei der Leber steigen auch hier die Verhältniszahlen für die 99m-Tc-Präparate stetig an, 99m-Tc-Albumin geringer als 99m-Tc-Fibrinogen (8-9 nach 24h). Die 131-J-Präparate verhalten sich wie bei der Leber,

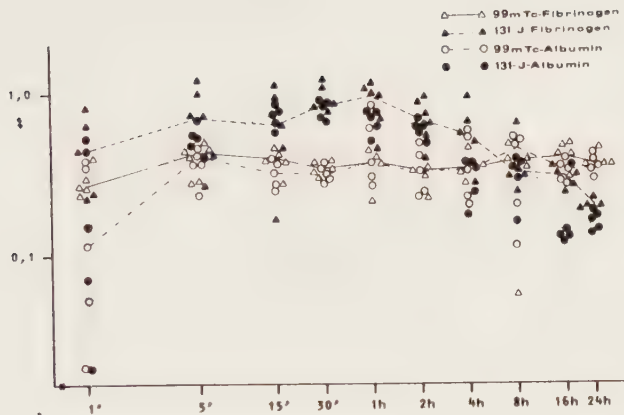


Abb.9: Aktivitätsverteilung in der MILZ in % der Gesamtdosis

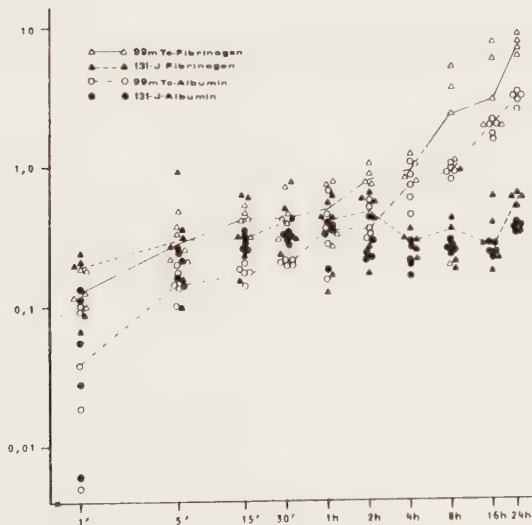


Abb.10: Verhältnis spez.Akt.MILZ/spez.Akt.BLUT

das Verhältnis bleibt annähernd konstant bei 0,3. Lediglich nach 24h ist ein leichter Anstieg auf 0,6 beim 131-J-Fibrinogen bzw. auf 0,4 beim 131-J-Albumin zu verzeichnen.

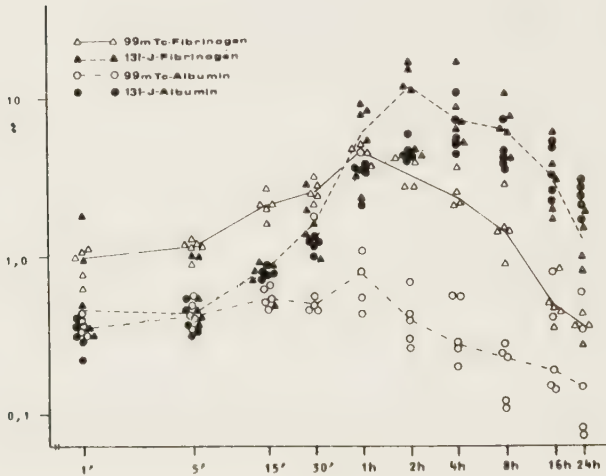


Abb.11: Aktivitätsverteilung im MAGEN in % der Gesamtdosis

C.2.4. MAGEN (Abb.11, Tab.17)

Alle vier Substanzen zeigen bei dem Aktivitätsverlauf im Magen einen Gipfel, der bei den 99m-Tc-Präparaten bei 1h p.i. liegt, wobei die höchsten Werte des 99m-Tc-Fibrinogens fast 5 mal höher liegen als die des 99m-Tc-Albumins (um 1% nach 1h). Die 131-J-Präparate erreichen den Aktivitätsgipfel erst nach 2h. Hier liegen die Spitzenwerte für 131-J-Fibrinogen bei 10-15%, bei 131-J-Albumin um 4-7% (ein Tier erreicht 2h p.i. 10%). Der Abfall geht langsamer als bei den 99m-Tc-Präparaten vor sich.

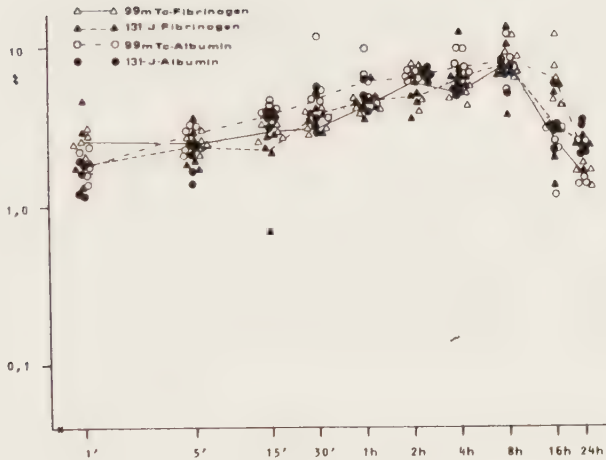


Abb.12: Aktivitätsverteilung im DARM in % der Gesamtdosis

C.2.5. DARM (Abb.12, Tab.18)

Der Aktivitätsverlauf im Darm unterscheidet sich für alle vier Substanzen praktisch nicht. Es folgt ein langsamer Anstieg bis 8h p.i., dem sich dann ein Abfall auf 1-2% nach 24h anschließt.

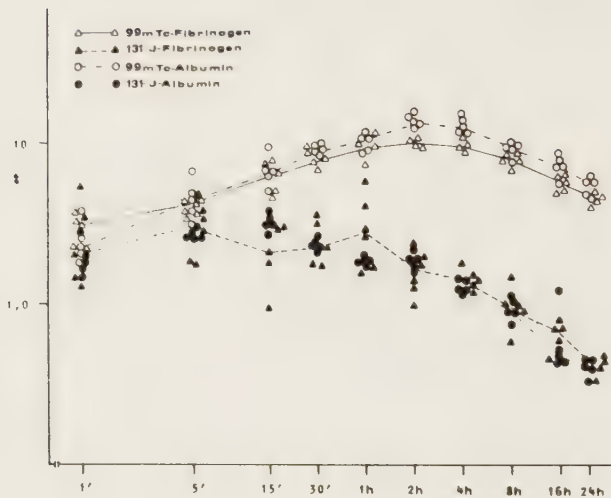


Abb.13: Aktivitätsverteilung in den NIEREN in % der Gesamtdosis

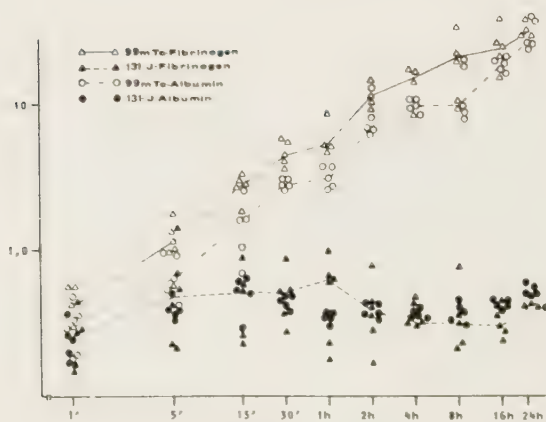


Abb.14: Verhältnis spez.Akt.NIEREN/spez.Akt.BLUT

C.2.6. NIEREN (Abb.13, 14, Tab.19, 20)

Die 99m-Tc-Präparate unterscheiden sich hier sehr stark von den 131-J-Präparaten, deren Aktivität ohne Gipfelformung langsam über 24h abfällt. Die 99m-Tc-Präparate bilden einen sehr breitgezogenen Gipfel, der nach 2-4h seine höchsten Werte mit 10-15% erreicht und dann langsam abfällt. Die Kurve des 99m-Tc-Albumin liegt nur wenig unterhalb derjenigen für das 99m-Tc-Fibrinogen.

Betrachtet man das Verhältnis spez.Akt.Nieren/spez. Akt.Blut, so fällt ein steiler Anstieg für das 99m-Tc-Fibrinogen ins Auge, dem die Kurve für das 99m-Tc-Albumin fast parallel, aber etwas unterhalb, anliegt. Die maximalen Werte liegen 24h p.i. für beide Substanzen um 30. Die Kurven für beide 131-J-Präparate liegen, ohne sich merklich voneinander zu unterscheiden, über 24h auf annähernd gleicher Höhe.

C.2.7. HERZ (Abb.15, Tab.21)

Die Aktivitätsverläufe im entbluteten Herzen fallen über die 24h stetig ab, die 131-J-Präparate langsamer als die 99m-Tc-Präparate. Zwischen 1min und 15min liegen die Werte für 131-J-Fibrinogen etwas höher gegenüber den drei anderen Substanzen, die sich in diesem Zeitraum nicht unterscheiden. Erst in der Zeit nach 15min trennen sich die Kurven für die 131-J- und die 99m-Tc-Präparate, wobei die Kurven für die mit demselben Isotop markierten Proteine ohne wesentliche Unterschiede verlaufen.

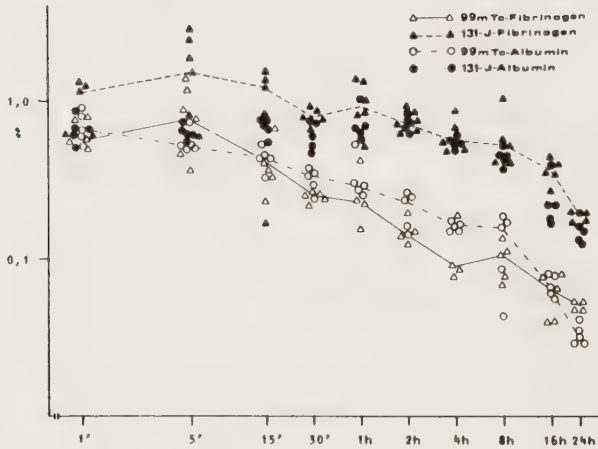


Abb.15: Aktivitätsverteilung im entbluteten HERZEN in % der Gesamtdosis

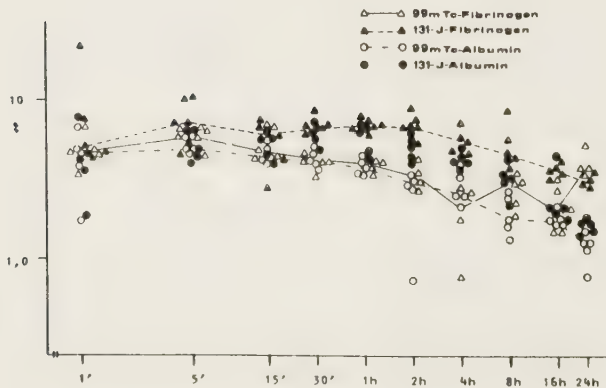


Abb.16: Aktivitätsverteilung in der gesamten KNOCHENMASSE in % der Gesamtdosis

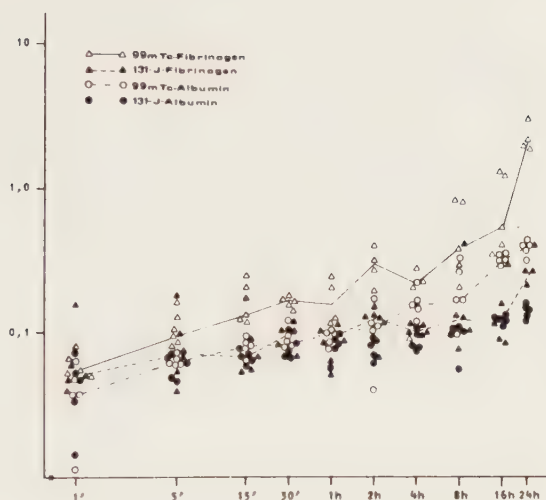


Abb.17: Verhältnis spez.Akt.KNOCHEN/spez.Akt.BLUT

C.2.8. Gesamte KNOCHENMASSE (Abb.16, 17, Tab.22a, 22b, 23)

Alle vier Substanzen liegen in ihren Aktivitätsverläufen sehr dicht zusammen, wobei ein langsamer, aber stetiger Abfall der Aktivität zu verzeichnen ist. Auch hier fallen die 131-J-Präparate etwas langsamer als die 99m-Tc-Präparate. Ebenso liegen die Verhältnisse spez.Akt.Knochen/spez.Akt.Blut für alle vier Substanzen ohne erkennbaren Unterschiede zusammen. Ein leichter Anstieg über 24h ist zu erkennen. Jedoch erreicht nur 99m-Tc-Fibrinogen 16h und 24h p.i. Werte über 1.

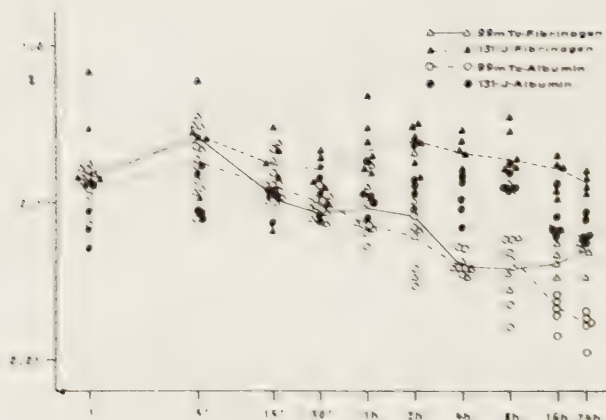


Abb. 18: Aktivitätsverteilung für die spez. Akt. MUSKULATUR
in % pro Gramm Gewebe der Gesamtdosis

1.1.9. MUSKULATUR (Abb. 18, Tab. 24)

Die spezifischen Aktivitäten der Muskulatur für die ^{131}J -markierten Präparate fallen nach 8stündigem fast gleichbleibenden Verlauf langsam ab, wobei der Anteil von ^{131}J -Albumin etwas geringer als der vom ^{131}J -Fibrinogen ist. Die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Präparate fallen kontinuierlich und ohne sich von einander zu unterscheiden ab. Lediglich das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fibrinogen steigt im 16h- und 24h-Wert noch einmal geringfügig an, ohne den 24h-Wert für ^{131}J -Albumin zu erreichen.

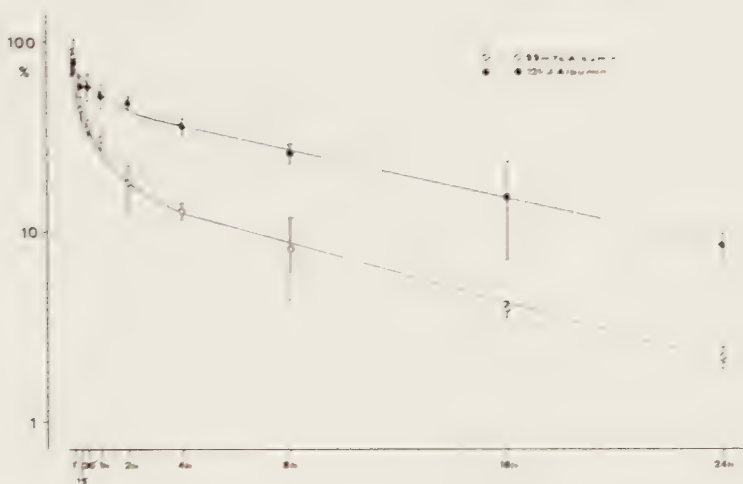


Abb.19: Aktivitätsverlauf im gesamten BLUT für Albumin

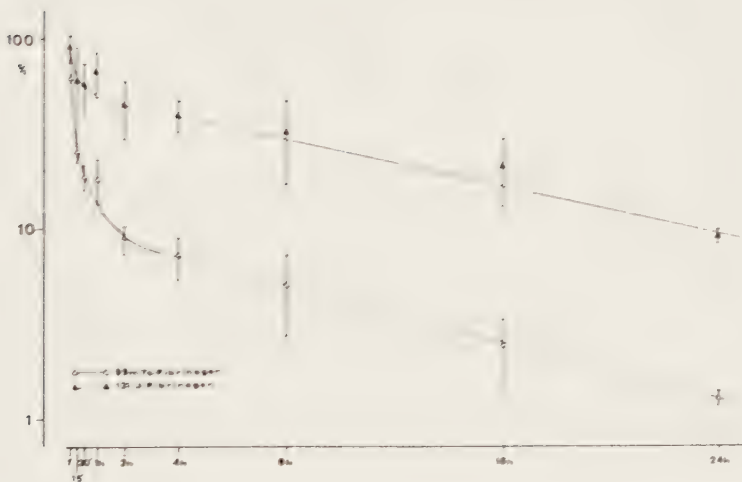


Abb.20: Aktivitätsverlauf im gesamten BLUT für Fibrinogen

C.2.10. BLUT (Abb.19, 20, Tab.25)

Für alle vier Substanzen fällt unmittelbar nach der intravenösen Injektion die Blutaktivität rasch ab. Nach 1-2h schließt sich eine langsamere Eliminationsphase an. Es fällt auf, daß nach der ersten schnellen Verteilungsphase ein unterschiedlich großer Anteil im Blutvolumen übrigbleibt, der bei den 131-J-Präparaten um 60% der Dosis, bei den 99m-Tc-Präparaten beim Albumin um 30% und beim Fibrinogen noch 18% 1h p.i. beträgt. Für die schnelle Phase konnten biologische Halbwertszeiten für 131-J-Albumin von 65min, für 99m-Tc-Albumin von 33min, für 131-J-Fibrinogen von 38min und für 99m-Tc-Fibrinogen von 28min ermittelt werden. Für die langsame Eliminationsphase waren die biologischen Halbwertszeiten für beide 99m-Tc-Präparate 7,6h, für 131-J-Albumin 9,3h und für 131-J-Fibrinogen 9,0h (siehe auch Tab.28).

	99m-Tc- Albumin	131-J- Albumin	99m-Tc- Fibrinogen	131-J- Fibrinogen
<i>schnell</i>	33min	65min	28min	38min
<i>langsam</i>	7,6 h	9,3 h	7,6 h	9,0 h

Tab.28: Biologische Halbwertszeiten für 99m-Tc-Albumin, 131-J-Albumin, 99m-Tc-Fibrinogen und 131-J-Fibrinogen

Die Halbwertszeiten sind zeichnerisch ermittelt worden. Der Fehler für graphische Bestimmungen liegt zwischen 10% und 20%. Die Einzelwerte für die 131-J-Präparate streuen sehr stark. Aus diesem Grunde wurde auf die rechnerische Ermittlung der Halbwertszeiten verzichtet.

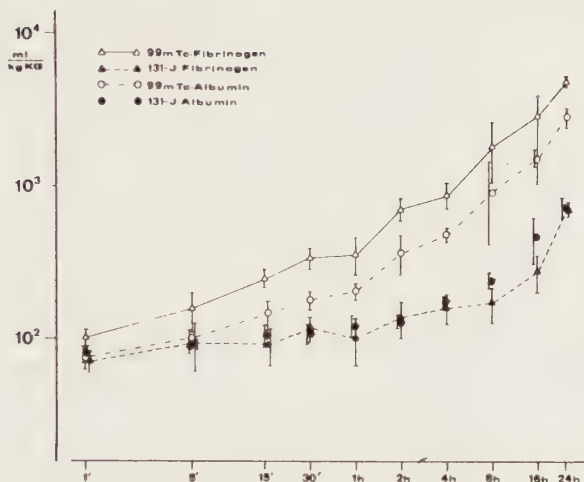


Abb. 21: Verteilungsraum für 99m-Tc-Albumin, 131-I-Albumin, 99m-Tc-Fibrinogen und 131-I-Fibrinogen in ml pro kg Körpergewicht

C.2.11. VERTEILUNGSRAUM und GANZKÖRPERAKTIVITÄT

(Abb. 21-23, Tab. 26, 27)

Der Verteilungsraum wurde nach der Formel (6) aus den Meßwerten der spezifischen Aktivität des Blutes der einzelnen Zeitpunkte und dem Körpergewicht der einzelnen Tiere berechnet. In Anbetracht der Streubreite der einzelnen Meßergebnisse wurde auf die Korrektur des Fehlers, der sich daraus ergibt, daß 1ml Blut 1,056 g wiegt, verzichtet (28).

Die Ganzkörperaktivität wurde als Summe der einzelnen Organwerte sowie des korrigierten Wertes für den Restkadaver ermittelt. Der Blasen- und Darminhalt wurde im Tier belassen und geht daher in die Berechnung mit ein.

$$(6) \text{ Verteilungsraum in ml/kg} = \frac{\text{Gesamtdosis}}{\text{spez. Aktivität Blut} \times \text{Körpergew.}}$$

Die Verteilungsräume für beide Albuminpräparate, sowie für das ^{131}J -Fibrinogen liegen innerhalb der ersten 5min p.i. ohne Unterschiede zusammen. Der Verteilungsraum für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fibrinogen ist schon 1min p.i. ca. 25% größer als der der übrigen Substanzen. Die Kurven für alle vier Substanzen steigen kontinuierlich an, die der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Präparate steiler als die der ^{131}J -Präparate. Die ^{131}J -markierten Substanzen verhalten sich zueinander nicht unterschiedlich. Die Kurve für das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fibrinogen verläuft am höchsten, die des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albumin hat annähernd die gleiche Steigung, aber geringere Werte.

Die Ganzkörperaktivität fällt bei den Albuminpräparaten bis 1h p.i. annähernd gleich ab, wobei das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albumin auf den niedrigsten Wert von 18% nach 24h absinkt. Das ^{131}J -Fibrinogen fällt in der ersten Stunde p.i. am langsamsten (80,5%), erreicht aber nach 24h einen mit 24% niedrigeren Wert als das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fibrinogen (37% 24h p.i.).

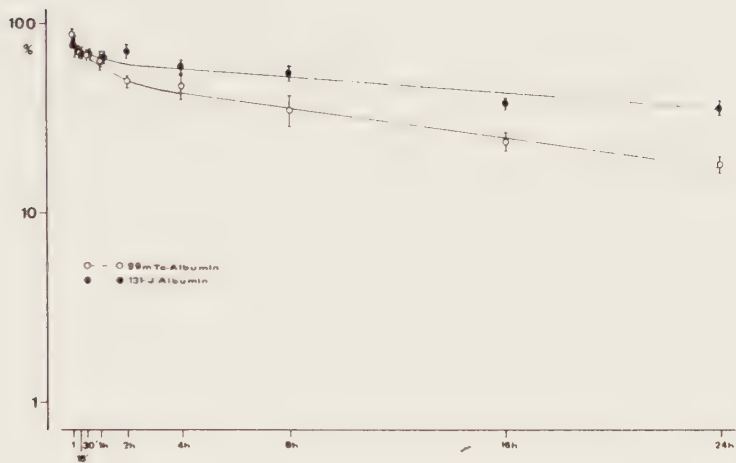


Abb.22: Ganzkörperaktivität für ALBUMIN in % der Gesamtdosis



Abb.23: Ganzkörperaktivität für FIBRINOGEN in % der Gesamtdosis

C.3. Darstellung experimentell erzeugter venöser Thromben mit ^{99m}Tc -Fibrinogen bei Kaninchen.

Aus den vielen in der Literatur beschriebenen Methoden zur Erzeugung von venösen Thrombosen im Tierexperiment (27, 36, 54) wurde hier die Kathetermethode ausgewählt. Der Zugang erfolgte durch die freipräparierte V.jugularis des Kaninchens. Ein dünner Babykatheter wurde in zwei Fällen über den rechten Vorhof, die V.cava bis in die V.femoralis geschoben. Hier wurde über die Spitze des Führungsdrahtes und einer intramuskulär liegenden Elektrode mit 10 μA Gleichstrom über 45min gereizt. Abb.25 zeigt ein Gammakamerascintigramm, auf dem im rechten Oberschenkel eine dem erzeugten Thrombus entsprechende Aktivitätsanreicherung zu sehen ist.

In zwei weiteren Fällen wurde die Katheterspitze in die V.cava etwas oberhalb der Zuflüsse der Nierenvenen plaziert. Eine ausgedehnte Thrombosierung in der V.cava wurde durch bolusartige Injektion des Gewebeklebstoffes Histacryl (Fa. BRAUN Melsungen) erreicht. Abb.26 zeigt ein Gammakamerascintigramm, auf dem eine Aktivitätsanreicherung im Verlauf der V.cava inferior zu sehen ist.

In allen Fällen wurde vor der Thrombosierung ca. 1mCi einer nach dem unter B.2.2. angegebenen Verfahren hergestellten ^{99m}Tc -Fibrinogenpräparation durch eine marginale Ohrvene injiziert. Die Kaninchen befanden sich während der Untersuchung in Nembutal-Narkose und wurden nach Abschluß des Versuchs durch eine Überdosis Nembutal getötet. Durch anschließende Sektion wurde der entstandene Thrombus lokalisiert.

Bei den vier Kaninchen wurden während der Untersuchung zu verschiedenen Zeiten Blutproben entnommen (Abb.24). Man sieht, daß bei allen vier Tieren der Blutspiegel anfangs schnell abfällt. 50% der injizierten Dosis sind nach 15min bis 30min p.i. noch im intravasalen Raum. Die langsame Phase beginnt nach 1h bei Werten um 25% der applizierten Dosis.

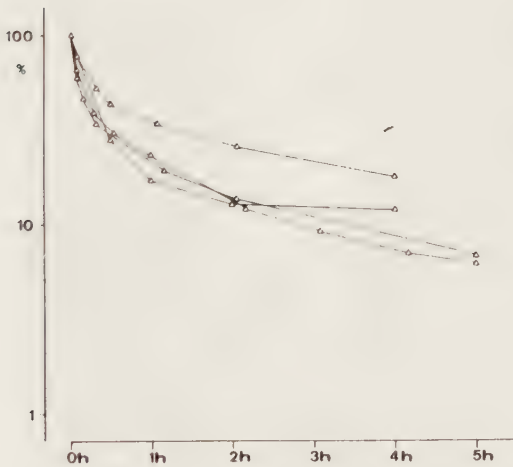


Abb.24: Aktivitätsverlauf im Blut bei vier Kaninchen nach der Injektion von ^{99m}Tc -Fibrinogen.



Abb.25: Gammakamerascintigramm eines Kaninchens 2h nach Thrombosierung.
Der Pfeil weist auf eine linienhafte Anreicherung, die dem Verlauf der thrombosierten V.femoralis entspricht; die betroffene Extremität ist im ganzen infolge des bestehenden Oedems deutlicher abgebildet, als die gesunde Gegenseite.
v = vesica urinaria, r = ren, h = hepar; ventrale Projektion.



Abb.26: Gammakamerascintigramm eines Kaninchens 1h nach Thrombosierung
xxx = mehrere fleckförmige Anreicherungen im Verlauf der V.cava inferior deuten auf eine ausgedehnte Thrombosierung hin.
v = vesica urinaria, r = ren, h = hepar, p = pulmo und cor;
ventrale Projektion.

D. DISKUSSION

D.1. Markierungsverfahren und in-vitro-Untersuchungen mit ^{99m}Tc -Fibrinogen.

Zur Markierung von Proteinen mit ^{99m}Tc sind bisher in der Literatur zwei etwas unterschiedliche Verfahren vorgestellt worden. Gemeinsam ist bei beiden Verfahren die Reduktion von $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Diese Reduktion kann einmal mit SnCl_2 in salzsaurer (26, 78) oder alkalischer Lösung erfolgen (62), zum anderen bei der Elektrolyse an Zirkon-Elektroden (10, 17, 51, 52) oder an Zinn-Elektroden (45). Die Schwierigkeit bei beiden Methoden liegt darin, daß sowohl die Reduktion mit SnCl_2 als auch die Elektrolyse an Zr-Elektroden nur im stark sauren pH-Bereich erfolgreich ablaufen kann, Fibrinogen aber bei pH-Werten unterhalb von 5,5 (isoelektrischer Punkt) irreversibel denaturiert (71). Diese Tatsache wurde durch Zugabe des Fibrinogens nach der Elektrolyse und nach der Neutralisation des Ansatzes umgangen. JEGHERS und ABRAMOVICI (62) reduzieren mit SnCl_2 in alkalischem Milieu bei pH 11,3.

Die hier angewandte Methode entspricht annähernd der bei HEBESTREIT (52) beschriebenen. Allerdings erwies sich die Sephadex-Gelchromatographie zur Entfernung des freien Pertechnetats als zu problematisch, da hierbei das ursprüngliche Volumen auf ca. das 5fache verdünnt wird. Da auf eine möglichst einfache Methode, die im Routinelabor kurzfristig auch von medizinischem Hilfspersonal ausgeführt werden kann, Wert gelegt wurde, verwendet das hier unter B.2.2. angegebene Verfahren die Fällung mit Ammoniumsulfat, auch wenn hierdurch wieder ca. 70% der eingesetzten ^{99m}Tc -Aktivität verloren gehen. Man erreicht aber durch die Fällung, daß der Anteil von freiem $^{99m}\text{TcO}_4^-$

von ursprünglich 20% auf unter 10% sich halbiert und 25% mehr Aktivität im Gerinnsel verbleiben. Dies deutet darauf hin, daß beim Ausfällen wahrscheinlich weniger fest gebundene Technetium-Atome an peripheren SH-Gruppen wieder freigesetzt werden, etwa am A- und B-Peptid, die beide beim Gerinnungsprozeß abgespalten werden, wohingegen der Technetium-Anteil im Disulfid-Knoten des Moleküls (siehe auch Abb.1) bei der Fällung erhalten bleibt. HAPWIG et.al. (45) finden ebenfalls nur ca. 65% gerinnungsfähigen Anteil bei ihrem 99m-Tc-Fibrinogenpräparat, das sie nicht einer Ammoniumsulfat-Fällung unterziehen. Sie führen dies auf 99m-Tc-Anteile in den Peptiden A und B zurück, die bei der Gerinnung nicht in den Thrombus gelangen.

Zur Bestimmung des Anteils von freiem 99mTcO_4^- mit der aufsteigenden Papierchromatographie ist zu bemerken, daß die ermittelten Werte von dem benutzten Lösungsmittel abhängen. Man vermutet, daß durch das Lösungsmittel in geringem Maße eine Eiweißdenaturierung mit Freisetzung von 99m-Tc, das an der Luft dann zu 99mTcO_4^- aufoxidiert wird, bewirkt wird. HEBESTREIT et.al. (52) fanden bei der Sephadex-Gelfiltration kein freies Pertechnetat in ihrem 99m-Tc-Fibrinogenpräparat, aber bei der Dünnschichtchromatographie in 85% Methanol einen Anteil von ca. 7%. Wahrscheinlich liegt der wahre Wert der an Protein gebundenen Radioaktivität höher, als der mit der Papierchromatographie ermittelte.

Tab.29 zeigt eine Übersicht der ME und der gerinnungsfähigen Anteile bei verschiedenen in der Literatur beschriebenen Verfahren.

NaHCO_3 wurde als Puffer ausgewählt, obwohl der entstehende CO_2 -Druck Schwierigkeiten bereiten kann, um das Entstehen von 99m-Tc-Pufferkomplexen bei der Anwendung von Phosphat-, Citrat- oder anderer organischer Puffersysteme zu vermeiden (siehe auch bei HARWIG et.al. (45)).

	HEBESTREIT (52)	WONG (96)	HARWIG (45)	JECHERS (62)	eigenes Verfahren
Prinzip der Markierung	Elektrolytische Reduktion an Zr- Elektroden bei pH 1,1-1,3 Fibrinogenzugabe nach Elektrolyse und Neutralisation Gelfiltration	Elektrolytische Reduktion an Zr- Elektroden bei pH 1,5 Fibrinogen- zugabe nach Elek- trolyse ohne Neutralisation	Elektrolytische Reduktion an Sn- Elektroden bei pH 6, Ammonium- sulfat-Fällung zur Elimination von anderen Elektrolyse- produkten	Reduktion mit 100µg SnCl ₂ bei pH 11,3 nach 1h Inkubation Neutralisation mit Citrat-Puffer	Elektrolytische Reduktion an Zr- Elektroden bei pH unter 1 Neutralisation Fibrinogenzugabe Ammoniumsulfat- Fällung, Filtration durch 0,22µm Millipore-Filter
ME vor Fällung o.ä.	76,9 ₋₄ ,8%	76,6 ₋₉ ,9% PQ		91,7 ₋₆ ,1% (Fällung mit Ammoniumsulfat) 92,1 ₋₄ ,5%(DC)	81,9 ₋₇ ,0%
ME nach Fällung o.ä.	100% (Gel- Filtration)		"nearly pure 99mTc-Ø" 70-80%		90,1 ₋₅ ,4%
Gerinn.- fähiger Anteil vor	71,2 ₋₆ ,9%	25,3 ₋₁₆ ,8%		72,0 ₋₄ ,4%	64,6 ₋₆ ,7%
nach Fällung o.ä.	82,0 ₋₁ ,4%		60-65%		89,5 ₋₆ ,8%

Tab.29: Übersicht über die in der Literatur angegebenen Markierungsverfahren für 99m-Tc-Fibrinogen
(PQ = Papierchromatographie, DC = Dünnschichtchromatographie, Ø = Fibrinogen)

Auf das Entstehen von ^{99m}Tc -markierten Kolloiden wird in der Literatur außer bei der Elektrolyse an Sn -Elektroden (45) nicht näher eingegangen. Da aber bei allen beschriebenen Verfahren Filtrationsvorgänge angewendet werden, sind die entstandenen Kolloide auch hier am Ende der Prozedur beseitigt. Um eine vermehrte Entstehung von Kolloiden bei der Elektrolyse zu vermeiden, ist das strenge Einhalten eines pH-Wertes unter 1 erforderlich.

D.2. Vergleich des in-vivo-Verhaltens von ^{99m}Tc -Fibrinogen mit den anderen markierten Eiweißen ^{99m}Tc -Albumin, ^{131}J -Albumin und ^{131}J -Fibrinogen.

Die Clearance der Substanzen aus dem Blut weist eine, für alle i.v. injizierte Präparate charakteristische exponentielle Kurve auf. Einer initialen Verteilungsphase mit schneller biologischer Halbwertszeit folgt eine langsame Eliminationsphase. Die ^{99m}Tc -Präparate fallen in der Verteilungsphase schneller ab als die ^{131}J -Präparate, wobei dem ^{99m}Tc -Fibrinogen schon 1min p.i. ein gegenüber den anderen Substanzen um 25% größerer Verteilungsraum zukommt. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein. So fanden HARWIG et.al. (47) 10min p.i. sowohl beim Hund als auch beim Kaninchen nur noch 25% der Anfangsdosis im Blut wieder. Bei den hier beschriebenen Versuchen an Kaninchen wurden Werte von 25% erst um 1h p.i. gefunden (Abb.24.). In dieser Größenordnung liegen auch die Werte bei den Ratten (18% 1h p.i.), für das ^{131}J -Fibrinogen liegen die Werte bei 60%. Der Verteilungsraum von ^{131}J -Fibrinogen entspricht in den ersten 5min dem von Albumin. ^{99m}Tc - und ^{131}J -Albumin unterscheiden sich in ihrem Verteilungsraum in den ersten 5min p.i. nicht voneinander. Beide Substanzen werden bekanntlich auch beim Menschen zur Bestimmung des Intravasalraums benutzt. Man muß daher annehmen, daß sich das ^{131}J -Fibrinogen im gesunden Organismus unmittelbar im Anschluß an die intravenöse

Injektion erst im Intravasalraum verteilt, wohingegen beim 99m-Tc-Fibrinogen direkt 25% der injizierten Menge aus dem Intravaskulum verschwinden. Über sehr unterschiedliche Verteilungsräume von 131-J-Fibrinogen im Vergleich mit Evans-Blau (einem Farbstoff zur Plasmavolumenbestimmung) bei verschiedenartigen Erkrankungen beim Menschen berichten HAMMOND und VAREL (40). Dieser anfangs rasch aus dem Gefäßraum verschwindende Anteil des 99m-Tc-Fibrinogens wird wohl schon beim ersten Durchgang in der Leber hängenbleiben. Hierfür spricht die relativ hohe initiale Leberaktivität und das im Vergleich zu den anderen drei Substanzen doppelt so hohe Verhältnis spez. Akt. Leber/spez. Akt. Blut für das 99m-Tc-Fibrinogen schon 1min p.i.. Da der Leberspiegel für die 99m-Tc-Fibrinogenaktivität über die ganze Zeit fast konstant hoch bleibt, muß man weiter vermuten, daß ständig Anteile des 99m-Tc-Fibrinogens im Organismus denaturiert und im RES der Leber zurückgehalten werden. Freies Pertechnetat reichert sich nicht in der Leber an. Es muß sich hierbei also um reduzierte 99m-Tc-Komplexe handeln.

Ähnliches ist für das Verhalten der 99m-Tc-Aktivitäten in den Nieren anzunehmen. Hier reichert sich sowohl beim 99m-Tc-Fibrinogen als auch beim 99m-Tc-Albumin reduziertes Technetium an. Reduziertes Technetium hat demnach zu den Proteinen der Nierentubuli eine größere Affinität als zu Albumin oder Fibrinogen. Ein kleiner Teil wird vermutlich auch als $99mTcO_4^-$ über die Nieren ausgeschieden. Wäre aber die ganze 99m-Tc-Aktivität in den Nieren $99mTcO_4^-$, würde wohl eher eine Ausscheidungskurve wie für das 131-J-Jodid resultieren. Für eine Anreicherung von reduziertem Technetium in den Nieren spricht auch das steile Ansteigen der Relation spez. Akt. Nieren/spez. Akt. Blut beim 99m-Tc-Albumin wie beim 99m-Tc-Fibrinogen. Dieser Effekt wird wahrscheinlich auch das schnellere Zunehmen des Verteilungsraumes für die 99m-Tc-Präparate bedingen. Da das freigesetzte 131-J-Jodid nur ausgeschieden wird und sich in den Nieren nicht anreichert, fällt die Kurve für diese Substanzen stetig mit dem Blutspiegel und das Verhältnis

spez.Akt. Nieren/spez.Akt. Blut bleibt annähernd gleich.

Die Sammel- und Ausscheidungsorgane für Jodid und Per-technetat sind bekanntlich die Speicheldrüsen, die Schilddrüse, die Magen- und Darmmukosa und die Nieren (3, 8, 24, 42, 50, 89). Es zeigen sich sowohl für die ^{99m}Tc -Präparate als auch für die ^{131}J -Präparate im Magen Ausscheidungskurven mit Gipfelbildung. Für ^{131}J -Fibrinogen liegen die Spitzenwerte über 10%, für ^{131}J -Albumin etwas darunter. Dies bedeutet eine schon früh einsetzende in-vivo-Abspaltung des radioaktiven Jods von den markierten Substanzen als Jodid, da in den injizierten Präparaten der freie Jodid-Anteil nur 2-3% beträgt. Der Anteil des ^{99m}Tc im Magen liegt beim ^{99m}Tc -Fibrinogen mit Spitzenwerten um 5% und beim ^{99m}Tc -Albumin unter 1%. Da bei den injizierten Präparaten der freie $^{99m}\text{TcO}_4^-$ -Anteil beim ^{99m}Tc -Fibrinogen um 10% und beim ^{99m}Tc -Albumin um 5% beträgt, kann man in diesem Fall nicht annehmen, daß reduziertes Technetium in vivo zu Pertechnetat aufoxidiert wird. Da auch die Aktivitätskurven für den Darm sich nicht von einander unterscheiden und der Gipfel bei 8h p.i. liegt, d.h. daß der Gipfel wahrscheinlich hauptsächlich durch im Magen sezerniertes und in den Darm weitergeleitetes $^{99m}\text{TcO}_4^-$ und ^{131}J -Jodid bedingt ist, spricht dies nicht gegen das oben gesagte.

Zusammenfassend kann das Verhalten von ^{99m}Tc -Fibrinogen im Organismus so beschrieben werden: nach intravenöser Injektion verteilt es sich schnell in Kompartimente ausserhalb des Intravasalraumes, wo es schließlich denaturiert und abgebaut wird (Leber) oder seinen radioaktiven Tracer verliert (Nieren). In diesem Verhalten gleicht es dem ^{99m}Tc -Albumin, was wohl auf die Eigenart des radioaktiven Technetiums zurückzuführen ist. Die ^{131}J -markierten Substanzen ähneln sich untereinander im Abbau- bzw. Eliminationsweg. Der Unterschied zum Technetium liegt in der Chemie der

der verschiedenen Bindungsarten. Das Jod, einmal aus seiner kovalenten Bindung vom Protein befreit, ist in vivo nicht mehr in der Lage, abgesehen von aktiven Prozessen wie dem Einbau in die Schilddrüsenhormone, wieder kovalente Bindungen einzugehen. Es wird als Jodid über die bekannten Wege eliminiert.

Die Komplexverbindungen des Technetiums mit Elektronendonatoren wie SH-, OH, NH₂- oder ähnlichen Gruppen ist von der Bindungsenergie her lockerer als die kovalente Bindung und somit in vivo je nach Affinität (d.h. energetischer Begünstigung) in der Lage sich auszutauschen. Darüber hinaus wird wahrscheinlich das Fibrinogen bei dem Markierungsverfahren in irgendeiner Weise denaturiert, so daß der Abbau im Vergleich zum nativen oder 131-J-Fibrinogen im Organismus beschleunigt wird. Dies trifft, wenn auch in geringerem Maße, für das 99m-Tc-Albumin zu.

Die Funktion des 99m-Tc-Fibrinogens, nämlich die Anreicherung im entstehenden Thrombus, ist sicher einige Zeit nach der Injektion noch intakt. Es lassen sich mit dem unter B.2.2. beschriebenen 99m-Tc-Fibrinogen entstehende Thromben nachweisen, was in Abb.25 und 26 zu sehen ist. Da der Rattenstoffwechsel sich einigemale schneller als der menschliche vollzieht, kann man erwarten, daß beim Menschen die Verteilungs- und Eliminationsphase mit langsameren Halbwertszeiten ablaufen. Dies haben auch JEGHERS et.al. (62) bestätigt. In ihren Untersuchungen fallen die Blutspiegel nur um 25% zwischen 5min und 45min nach der Injektion. Sie setzen allerdings den 5min-Wert zu 100% und nicht die injizierte Dosis, was sicher nicht ohne weitere Untersuchungen zu rechtfertigen ist, wie die hier gewonnenen Untersuchungsergebnisse zeigen. Nach 24h sind noch etwa 30% des 5min-Wertes vorhanden. Da aber nach 24h die Radioaktivität des 99m-Technetiums nur noch 6,25% der Anfangsaktivität beträgt, ist der dann noch vorhandene

Blutanteil nicht mehr für die klinische Anwendung ausschlaggebend. Man muß eher annehmen, daß der rasche Abfall der im Blut zirkulierenden Aktivität und damit des radioaktiven Untergrundes die Darstellung eines entstehenden Thrombus zu einem früheren Zeitpunkt ermöglicht, als dies beim $^{131}\text{-J-Fibrinogen}$ der Fall wäre. HARWIG et.al.(47) geben an, schon 2,5h p.i. beim Hund klare Aufnahmen von tiefen Venenthromben erhalten zu haben. Injiziert man gerade in das Stadium eines entstehenden Thrombus, so kann man durch den schnellen Blutaktivitätsabfall schon nach wenigen Stunden hohe, gut darzustellende Thrombus/Blut-Verhältnisse erwarten.

Bei der bildlichen Darstellung mit einer Gammakamera kann evtl. die in den Darm ausgeschiedene Aktivität eine Thrombusdarstellung im Beckenbereich überstrahlen, was aber trotzdem nicht ins Gewicht fällt, da der Gipfel der Darmaktivität klein ist und relativ spät auftritt. Die Aktivität in der Blase kann vor der Aufnahme durch Miktio n minimalisiert werden. Die Aktivität der Nieren liegt zu weit entfernt, um noch einen störenden Einfluß im Beckenbereich auszuüben.

Bei der Auswahl des $^{99\text{m}}\text{-Technetium}$ s als radioaktiven Tracer hat man in Kauf genommen, daß die Effektivität des Testes spätestens 24h nach der Injektion erlischt. Im Vergleich zur Strahlenbelastung bei der Anwendung einer einzelnen Dosis von $100\mu\text{Ci}$ eines $^{131}\text{-J-Fibrinogen}$ -präparates kann man relativ oft (bis zu 10mal oder öfter) eine Dosis von 1mCi $^{99\text{m}}\text{-Tc-Fibrinogen}$ z.B. in Zeitabständen von 24h geben. Dies erlaubte die lückenlose Überwachung eines gefährdeten Patienten bis zum 10. postoperativen Tag. Abgesehen von der besseren Bildwiedergabe bei Verwendung einer Gammakamera im Vergleich zum $^{131}\text{-Jod}$, ergibt auch die wiederholte Anwendung eine größere Chance, in das Entstehungsstadium einer tiefen

Venenthrombose zu injizieren, um dann schon sehr früh die Diagnose stellen zu können.

Bei der Bereitstellung eines entsprechenden Markierungsbestecks durch die Industrie, könnte diese Methode in Kombination mit einem tragbaren Isotopenmonitor oder besser noch mit einer fahrbaren Gammakamera zur frühen Diagnostik von tiefen Venenthrombosen bei gefährdeten Patienten im postoperativen Stadium zur Routine werden.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

In dieser Arbeit wird eine Methode zur Markierung von Fibrinogen mit dem Isotop 99m-Tc vorgestellt und das Verhalten dieser Substanz im Vergleich zu 99m-Tc -Albumin, 131-J -Albumin und 131-J -Fibrinogen im lebenden Rattenorganismus untersucht.

Das Prinzip der Markierung von Fibrinogen mit 99m-Tc beruht auf der elektrolytischen Reduktion von 99mTcO_4^- an Zirkon-Elektroden, der Zugabe des Fibrinogens nach der Neutralisation des sauren Elektrolysats und der anschließenden Fällung des Proteins mit Ammoniumsulfat zur Elimination von freiem Pertechetat aus dem Präparat und locker gebundenem Technetium, das bei der Gerinnung nicht zur Markierung des Thrombus zur Verfügung steht. Man erhält nach Auflösen des Präcipitates ein 99m-Tc -Fibrinogenpräparat mit über 90% eiweißgebundener Aktivität, von der ca. 90% bei in-vitro-Untersuchungen im entstehenden Fibringerinnsel verbleiben. Die Herstellung des Präparates dauert ca. 30 min.

Bei den in-vivo-Untersuchungen zeigt sich eine schnelle Elimination aus dem Intravasalraum für das 99m-Tc -Fibrinogen. 1h p.i. befinden sich bei den Ratten noch 18% der Anfangsdosis im strömenden Blutvolumen (beim 131-J -Fibrinogen noch 60%) und bei den Kaninchen noch ca. 25%.

Bei den 99m-Tc -Präparaten erfolgt eine schnell zunehmende Aktivitätsanreicherung in den Nieren, die auf einen Austausch von reduziertem 99m-Tc der markierten Eiweiße mit dem Protein der Nierentubuli basiert. 99m-Tc -Fibrinogen wird im Gegensatz zu den anderen drei Substanzen gleichmäßig über die ganze Untersuchungszeit von 24h in der Leber angereichert. Dies beruht wahrscheinlich auf einer ständigen Denaturierung in vivo und dem darauffolgenden

Abbau im RES der Leber.

Bei den mit ^{131}J -Jod markierten Substanzen fällt eine starke Anreicherung von ^{131}J im Magen von 10-15% der applizierten Dosis als Spitzenwerte 2h p.i. auf. Dies kann wahrscheinlich auf eine in-vivo-Abspaltung des radioaktiven Jods als Jodid vom Protein zurückgeführt werden. Insgesamt fällt die Aktivität bei beiden ^{131}J -markierten Substanzen im Blut langsamer ab als bei den $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Präparaten. Der Verteilungsraum für ^{131}J -Fibrinogen verhält sich fast gleich wie der Verteilungsraum für ^{131}J -Albumin. Die Ganzkörperaktivität ist nach 24h für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albumin mit 18% am geringsten, beim ^{131}J -Albumin bleiben 36%, beim $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fibrinogen 37% und beim ^{131}J -Fibrinogen noch 24%.

Trotz der anfänglich sehr schnell abfallenden Blutaktivität für das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fibrinogen war es möglich, mit dieser Substanz bei Kaninchen experimentell erzeugte Thrombosen in der V. femoralis und in der V. cava darzustellen.

F. A P P E N D I X

F.1. TEK 31 - Programm zur Errechnung der Organ-
aktivitäten bei Verwendung von zwei Isotopen.

	0045	0097	1
	0046	0098	0
	0047	0099	0
	0048	0100	
	0049	0101	FL
	0050	0102	S
	0051	0103	=
	0052	0104	FL
	0053	0105	
	0054	0106	ENDF
	0055	0107	P AD
	0056	0108	GOODF
	0057	0109	LEL
	0058	0110	4
	0059	0111	
	0060	0112	I
	0061	0113	N
	0062	0114	P
	0063	0115	U
	0064	0116	L
	0065	0117	S
	0066	0118	E
	0067	0119	
	0068	0120	J
	0069	0121	0
	0070	0122	0
	0071	0123	
	0072	0124	-
	0073	0125	3
	0074	0126	1
	0075	0127	ENDF
	0076	0128	P AD
	0077	0129	GOODF
	0078	0130	LEL
	0079	0131	S
	0080	0132	
	0081	0133	I
	0082	0134	M
	0083	0135	P
	0084	0136	U
	0085	0137	L
	0086	0138	S
	0087	0139	E
	0088	0140	
	0089	0141	T
	0090	0142	C
	0091	0143	
	0092	0144	
	0093	0145	
	0094	0146	
	0095	0147	
	0096	0148	P AD

0149	0149	0265
0150	0200	0266
0151	0209	0267
0152	0210	0268
0153	0211	0269
0154	0212	0270
0155	0213	0271
0156	0214	0272
0157	0215	0273
0158	0216	0274
0159	0217	0275
0160	0218	0276
0161	0219	0277
0162	0220	0278
0163	0221	0279
0164	0222	0280
0165	0223	0281
0166	0224	0282
0167	0225	0283
0168	0226	0284
0169	0227	0285
0170	0228	0286
0171	0229	0287
0172	0230	0288
0173	0231	0289
0174	0232	0290
0175	0233	0291
0176	0234	0292
0177	0235	0293
0178	0236	0294
0179	0237	0295
0180	0238	0296
0181	0239	0297
0182	0240	0298
0183	0241	0299
0184	0242	0300
0185	0243	0301
0186	0244	0302
0187	0245	0303
0188	0246	0304
0189	0247	0305
0190	0248	0306
0191	0249	0307
0192	0250	0308
0193	0251	0309
0194	0252	0310
0195	0253	0311
0196	0254	0312
0197	0255	0313
0198	0256	0314
0199	0257	0315
0200	0258	0316
0201	0259	0317
0202	0260	0318
0203	0261	0319
0204	0262	0320
0205	0263	0321
0206	0264	0322

0327	E	0381	2	0439	=
0328	R	0382	CLDP	0440	R---
0329	U	0383	STOP	0441	2
0328	U	0384	=	0442	0
0327	E	0385	R---	0443	2
0328	R	0386	0	0444	SUM0
0329	S	0387	0	0445	PRNT
0330	U	0388	1	0446	EXCL
0331	C	0389	PRNT	0447	8
0332	H	0390	EXCL	0448	EXCL
0333	CLP	0391	5	0449	2
0334	Z	0392	CLDP	0450	CLDP
0335		0393	STOP	0451	STOP
0336	I	0394	=	0452	=
0337	S	0395	R---	0453	R---
0338	Q	0396	1	0454	0
0339	T	0397	0	0455	0
0340	Q	0398	1	0456	0
0341	P	0399	SUM1	0457	PRNT
0342	E	0400	PRNT	0458	EXCL
0343	EXCL	0401	EXCL	0459	5
0344	1	0402	4	0460	CLDP
0345	CLDP	0403	CLDP	0461	STOP
0346	PRFP	0404	STOP	0462	=
0347	Q	0405	=	0463	R---
0348	R	0406	R---	0464	1
0349	T	0407	2	0465	0
0350	U	0408	0	0466	3
0351	M	0409	1	0467	SUM1
0352	STOP	0410	SUM0	0468	PRNT
0353	PRNT	0411	PRNT	0469	EXCL
0354	CLDP	0412	EXCL	0470	4
0355	T	0413	7	0471	CLDP
0356	I	0414	EXCL	0472	STOP
0357	E	0415	2	0473	=
0358	R	0416	CLDP	0474	R---
0359	U	0417	STOP	0475	2
0360	H	0418	=	0476	0
0361	R	0419	R---	0477	3
0362	:	0420	0	0478	SUM0
0367	STOP	0421	0	0479	PRNT
0364	=	0422	2	0480	EXCL
0365	KL	0423	PRNT	0481	9
0366	4	0424	EXCL	0482	EXCL
0367	PRNT	0425	5	0483	2
0368	CLDP	0426	CLDP	0484	CLDP
0369	EXCL	0427	STOP	0485	STOP
0370	2	0428	=	0486	=
0371	CLDP	0429	R---	0487	R---
0372	STOP	0430	1	0488	0
0373	=	0431	0	0489	0
0374	KL	0432	2	0490	4
0375	8	0433	SUM1	0491	PRNT
0376	PRNT	0434	PRNT	0492	EXCL
0377	PRFP	0435	EXCL	0493	5
0378	EXCL	0436	4	0494	CLDP
0379	6	0437	CLDP	0495	STOP
0380	EXCL	0438	STOP	0496	=

0497	R---	0555	F---	0613	7
0498	1	0556	0	0614	SUNG
0499	0	0557	0	0615	PRNT
0500	4	0558	6	0616	EXCL
0501	SUNT	0559	PRNT	0617	HVP
0502	PRNT	0560	EXCL	0618	EXCL
0503	EXCL	0561	5	0619	2
0504	4	0562	CLIF	0620	CLIF
0505	CLIF	0563	STOP	0621	STOP
0506	STOP	0564	=	0622	=
0507	=	0565	R---	0623	R---
0508	R---	0566	1	0624	0
0509	2	0567	0	0625	0
0510	0	0568	7	0626	0
0511	4	0569	SUNT	0627	PRNT
0512	SUNG	0570	PRNT	0628	EXCL
0513	PRNT	0571	2	0629	5
0514	EXCL	0572	4	0630	CLIF
0515	0	0573	CLIF	0631	STOP
0516	EXCL	0574	STOP	0632	=
0517	2	0575	=	0633	R---
0518	CLIF	0576	R---	0634	1
0519	STOP	0577	2	0635	0
0520	=	0578	0	0636	0
0521	R---	0579	6	0637	SUNT
0522	0	0580	SUNG	0638	PRNT
0523	0	0581	PRNT	0639	EXCL
0524	5	0582	EXCL	0640	4
0525	PRNT	0583	PRC	0641	CLIF
0526	EXCL	0584	EXCL	0642	STOP
0527	5	0585	2	0643	=
0528	CLIF	0586	CLIF	0644	R---
0529	STOP	0587	STOP	0645	1
0530	=	0588	=	0646	0
0531	R---	0589	R	0647	0
0532	1	0590	0	0648	SUNG
0533	0	0591	0	0649	PRNT
0534	5	0592	7	0650	EXCL
0535	SUNT	0593	PRNT	0651	TAN
0536	PRNT	0594	EXCL	0652	EXCL
0537	EXCL	0595	5	0653	2
0538	4	0596	CLIF	0654	CLIF
0539	CLIF	0597	STOP	0655	STOP
0540	STOP	0598	=	0656	=
0541	=	0599	R---	0657	R---
0542	R---	0600	1	0658	0
0543	2	0601	0	0659	0
0544	0	0602	7	0660	0
0545	5	0603	SUNT	0661	PRNT
0546	SUNG	0604	PRNT	0662	EXCL
0547	PRNT	0605	EXCL	0663	5
0548	EXCL	0606	4	0664	CLIF
0549	CLIF	0607	CLIF	0665	STOP
0550	EXCL	0608	STOP	0666	=
0551	2	0609	=	0667	R---
0552	CLIF	0610	R---	0668	1
0553	STOP	0611	2	0669	0
0554	=	0612	0	0670	0

0671	STOP	0729	PRINT	0787	2
0672	PRINT	0730	EXCL	0788	1
0673	EXCL	0731	1	0789	3
0674	4	0732	CLIP	0790	PRINT
0675	CLIP	0733	CLIP	0791	PRINT
0676	STOP	0734	1	0792	EXCL
0677	=	0735	1	0793	2
0678	1	0736	1	0794	1
0679	2	0737	1	0795	1
0680	3	0738	1	0796	1
0681	4	0739	PRINT	0797	1
0682	STOP	0740	PRINT	0798	1
0683	PRINT	0741	1	0799	1
0684	EXCL	0742	EXCL	0800	1
0685	1	0743	EXCL	0801	EXCL
0686	EXCL	0744	CLIP	0802	CLIP
0687	1	0745	STOP	0803	CLIP
0688	CLIP	0746	=	0804	STOP
0689	STOP	0747	1	0805	=
0690	=	0748	1	0806	1
0691	1	0749	1	0807	1
0692	2	0750	2	0808	1
0693	1	0751	PRINT	0809	4
0694	3	0752	EXCL	0810	PRINT
0695	PRINT	0753	4	0811	EXCL
0696	EXCL	0754	CLIP	0812	PI4
0697	1	0755	STOP	0813	CLIP
0698	CLIP	0756	=	0814	STOP
0699	STOP	0757	1	0815	=
0700	=	0758	2	0816	1
0701	1	0759	1	0817	2
0702	1	0760	1	0818	1
0703	1	0761	PRINT	0819	4
0704	3	0762	1	0820	PRINT
0705	STOP	0763	1	0821	EXCL
0706	PRINT	0764	1	0822	1
0707	EXCL	0765	1	0823	EXCL
0708	4	0766	1	0824	CLIP
0709	CLIP	0767	1	0825	CLIP
0710	STOP	0768	1	0826	STOP
0711	=	0769	1	0827	=
0712	1	0770	1	0828	1
0713	1	0771	EXCL	0829	1
0714	1	0772	1	0830	1
0715	1	0773	CLIP	0831	1
0716	1	0774	STOP	0832	PRINT
0717	PRINT	0775	=	0833	EXCL
0718	EXCL	0776	1	0834	CLIP
0719	1	0777	1	0835	CLIP
0720	EXCL	0778	1	0836	STOP
0721	1	0779	1	0837	1
0722	CLIP	0780	1	0838	1
0723	CLIP	0781	1	0839	1
0724	=	0782	1	0840	1
0725	1	0783	CLIP	0841	1
0726	1	0784	STOP	0842	1
0727	1	0785	=	0843	1
0728	1	0786	PRINT	0844	EXCL

0845	1	0900	CALL	0961	R
0846	I	0904	IP	0962	1
0847	N	0905	I	0963	1
0848	P	0906	O	0964	=
0849		0907	F	0965	=
0850	G	0908	P	0966	EL
0851	E	0909	I	0967	2
0852	S	0910	G	0968	1
0853	P	0911		0969	6
0854	P	0912	E	0970	INT
0855	I	0913	F	0971	CALL
0856	T	0914		0972	PAR
0857	Z	0915		0973	CLCP
0858	T	0916		0974	EXC
0859	PAR	0917		0975	1
0860	EXC	0918		0976	PAR
0861	DLT	0919		0977	GOIC
0862	CLCP	0920	1	0978	1
0863	R---	0921	1	0979	0
0864	1	0922		0980	0
0865	1	0923		0981	0
0866	4	0924	1	1000	EXC
0867	+	0925		1001	6
0868	R--	0926		1002	EXC
0869	1	0927		1003	DLT
0870	2	0928		1004	CLCP
0871		0929	1	1005	R--
0872	R--	0930		1006	1
0873	1	0931		1007	0
0874	5	0932		1008	1
0875	5	0933	1	1009	5
0876	R-	0934	1	1010	EXC
0877	5	0935		1011	CLCP
0878	INT	0936		1012	2
0879	PAR	0937		1013	2
0880	PAR	0938	1	1014	EXC
0881	EXC	0939	1	1015	INT
0882	PI4	0940		1016	CLCP
0883	CLCP	0941	INT	1017	R-
0884	R---	0942	CALL	1018	9
0885	2	0943	PAR	1019	
0886	1	0944	EXC	1020	R--
0887	4	0945	4	1021	0
0888	*	0946	CLCP	1022	0
0889	R--	0947	R	1023	1
0890	1	0948	2	1024	=
0891	2	0949	1	1025	EXC
0892	+	0950	1	1026	INT
0893	R--	0951	+	1027	EXC
0894	1	0952	P	1028	PI4
0895	5	0953	1	1029	CLCP
0896	=	0954	2	1030	R--
0897	R-	0955		1031	2
0898	5	0956		1032	9
0899	INT	0957	R-	1033	1
0900	PAR	0958	1	1034	EXC
0901	PAR	0959	3	1035	INT
0902	CLCP	0960	-	1036	CLCP

1037	0	1095	0	1153	0
1038	2	1096	9	1154	3
1039	EXCL	1097	7	1155	=
1040	INT	1098	R---	1156	EXCL
1041	CLDP	1099	0	1157	INT
1042	K-	1100	0	1158	PAFR
1043	9	1101	2	1159	EXCL
1044	7	1102	=	1160	9
1045	R---	1103	EXCL	1161	EXCL
1046	0	1104	INT	1162	DLT3
1047	0	1105	PAFR	1163	CLDP
1048	1	1106	EXCL	1164	R---
1049	=	1107	8	1165	1
1050	EXCL	1108	EXCL	1166	0
1051	INT	1109	DLT3	1167	4
1052	PAFR	1110	CLDP	1168	EXCL
1053	EXCL	1111	R---	1169	LOG
1054	7	1112	1	1170	CLDP
1055	EXCL	1113	0	1171	K-
1056	DLT3	1114	3	1172	2
1057	CLDP	1115	EXCL	1173	EXCL
1058	R---	1116	LOG	1174	INT
1059	1	1117	CLDP	1175	CLDP
1060	0	1118	1	1176	1
1061	2	1119	2	1177	9
1062	EXCL	1120	EXCL	1178	
1063	LOG	1121	INT	1179	R---
1064	CLDP	1122	EXCL	1180	0
1065	K-	1123	K-	1181	0
1066	2	1124	9	1182	4
1067	EXCL	1125	7	1183	=
1068	INT	1126	R---	1184	EXCL
1069	CLDP	1127	0	1185	INT
1070	K-	1128	0	1186	EXCL
1071	9	1129	3	1187	PI4
1072	7	1130	=	1188	CLDP
1073	7	1131	EXCL	1189	R---
1074	0	1132	INT	1190	2
1075	9	1133	EXCL	1191	0
1076	2	1134	PI4	1192	4
1077	=	1135	CLDP	1193	EXCL
1078	EXCL	1136	R---	1194	LN
1079	INT	1137	2	1195	CLDP
1080	EXCL	1138	0	1196	K-
1081	PI4	1139	3	1197	2
1082	CLDP	1140	EXCL	1198	EXCL
1083	R---	1141	LN	1199	INT
1084	2	1142	CLDP	1200	CLDP
1085	0	1143	K-	1201	K-
1086	2	1144	2	1202	9
1087	EXCL	1145	EXCL	1203	1
1088	LN	1146	INT	1204	R---
1089	CLDP	1147	CLDP	1205	0
1090	K-	1148	K-	1206	0
1091	2	1149	9	1207	4
1092	EXCL	1150	=	1208	=
1093	INT	1151	R---	1209	EXCL
1094	CLDP	1152	0	1210	INT

1211	PHPP	1269	CLDP	1327	ENC
1212	EMCL	1270	F	1328	LOG
1213	0	1271	1	1329	CLDP
1214	EMC	1272	0	1330	1
1215	DLTT	1273	-	1331	2
1216	CLDP	1274	F	1332	ENC
1217	R---	1275	CL	1333	INT
1218	1	1276	CLDP	1334	CLDP
1219	0	1277	1	1335	F
1220	S	1278	0	1336	2
1221	EM	1279	F	1337	0
1222	LOG	1280	1	1338	P
1223	CLDP	1281	CLDP	1339	0
1224	CL	1282	0	1340	0
1225	1	1283	-	1341	7
1226	EMCL	1284		1342	=
1227	INT	1285	F	1343	ENC
1228	CLDP	1286	0	1344	INT
1229	1	1287	0	1345	EMCL
1230	0	1288	6	1346	PI4
1231		1289	=	1347	CLDP
1232	R---	1290	ENC	1348	R---
1233	0	1291	INT	1349	2
1234	0	1292	ENC	1350	0
1235	S	1293	PI4	1351	1
1236	=	1294	CLDP	1352	ENC
1237	EMC	1295	R---	1353	CL
1238	INT	1296		1354	CLDP
1239	EMC	1297	1	1355	1
1240	PI4	1298	-	1356	1
1241	CLDP	1299	1	1357	0
1242	R---	1300	1	1358	INT
1243	0	1301	CLDP	1359	CLDP
1244	0	1302	1	1360	1
1245	S	1303	1	1361	4
1246	EMC	1304	ENC	1362	
1247	LN	1305	INT	1363	R---
1248	CLDP	1306	CLDP	1364	0
1249	1	1307	1	1365	0
1250	CL	1308	0	1366	-
1251	ENC	1309		1367	=
1252	INT	1310	0	1368	ENC
1253	CLDP	1311	0	1369	INT
1254	1	1312	0	1370	PHPP
1255	0	1313	0	1371	EMCL
1256		1314	=	1372	AVP
1257	R---	1315	ENC	1373	ENC
1258	0	1316	INT	1374	DLTT
1259	0	1317	CLDP	1375	CLDP
1260	S	1318	0	1376	1
1261	=	1319	0	1377	1
1262	ENC	1320	0	1378	0
1263	INT	1321	CLDP	1379	0
1264	PHPP	1322	CLDP	1380	ENC
1265	ENC	1323	P	1381	LOG
1266	CLDP	1324	1	1382	CLDP
1267	ENC	1325	0	1383	1
1268	DLTT	1326	7	1384	2

1385	INT	1441	INT	1501	ENC
1386	INT	1442	INT	1502	LN
1387	CLDP	1443	INT	1503	CLDP
1388	INT	1444	INT	1504	K
1389	INT	1445	INT	1505	2
1390	INT	1446	INT	1506	ENC
1391	INT	1447	INT	1507	INT
1392	INT	1448	INT	1508	CLDP
1393	INT	1449	INT	1509	K
1394	INT	1450	INT	1510	9
1395	INT	1451	INT	1511	
1396	INT	1452	INT	1512	R---
1397	INT	1453	INT	1513	0
1398	INT	1454	INT	1514	1
1399	INT	1455	INT	1515	0
1400	CLDP	1456	INT	1516	=
1401	INT	1457	INT	1517	ENC
1402	INT	1458	INT	1518	INT
1403	INT	1459	INT	1519	PAPP
1404	INT	1460	INT	1520	ENC
1405	INT	1461	INT	1521	HYP
1406	INT	1462	INT	1522	
1407	CLDP	1463	INT	1523	
1408	INT	1464	INT	1524	
1409	INT	1465	INT	1525	
1410	ENC	1466	PAPP	1526	
1411	INT	1467	ENC	1527	G
1412	CLDP	1468	ENC	1528	E
1413	INT	1469	INT	1529	S
1414	INT	1470	INT	1530	A
1415	INT	1471	INT	1531	M
1416	INT	1472	INT	1532	T
1417	INT	1473	INT	1533	ENC
1418	INT	1474	INT	1534	DLTJ
1419	INT	1475	INT	1535	CLDP
1420	INT	1476	INT	1536	K
1421	ENC	1477	INT	1537	8
1422	INT	1478	CLDP	1538	*
1423	PAPP	1479	INT	1539	6
1424	ENC	1480	INT	1540	.
1425	INT	1481	INT	1541	2
1426	INT	1482	CLDP	1542	5
1427	INT	1483	INT	1543	+
1428	INT	1484	INT	1544	R---
1429	INT	1485	INT	1545	1
1430	INT	1486	INT	1546	0
1431	INT	1487	INT	1547	8
1432	INT	1488	INT	1548	
1433	INT	1489	INT	1549	.
1434	INT	1490	INT	1550	5
1435	INT	1491	INT	1551	.
1436	INT	1492	INT	1552	R---
1437	INT	1493	INT	1553	0
1438	INT	1494	INT	1554	0
1439	INT	1495	INT	1555	8
1440	INT	1496	INT	1556	=
1441	INT	1497	INT	1557	ENC
1442	INT	1498	INT	1558	INT

1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616

1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673

1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690

CLR

F.2. Abschätzung der Strahlenbelastung des Präparators
bei der Herstellung von ^{99m}Tc -Fibrinogen.

Arbeitsschritt	Expositionszeit für die Hände in Sekunden	Strahlendosis in 1 cm Abstand in mR
Umfüllen von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ aus dem Eluatgefäß in das Reaktionsgefäß	15 sec	2,542
Elektrolyse	abgeschirmt	-----
Entnehmen des Ansatzes und Umfüllen in Zentrifugenröhrchen	15 sec	2,542
Zentrifugieren	abgeschirmt	-----
Abschütten des Überstandes	10 sec	1,694
Schütteln des Nieder- schlages zum Auflösen in NaCl	20 sec	1,017
Filtrieren durch Millipore-Filter	30 sec	1,525
Gesamt	90 sec	9,320

Es ergibt sich pro eingesetztem mCi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ eine Strahlendosis von 9,320 mR in einem Abstand von 1 cm zur Strahlenquelle ($T = 0,061 \text{ mR} \cdot \text{m}^2 / \text{h} / \text{mCi}$). Die absorbierte Strahlendosis liegt jedoch weit unterhalb dieses Wertes, da der mittlere Abstand von der Strahlenquelle sehr viel größer als 1 cm ist. Ausserdem wird hinter einer Abschirmung aus Blei hantiert.



G. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1.) ABRAMOVICI, J., O. JEGHERS, A. M. ERMANS, M. H. JONCKHEER
Use of Tc-99m-Fibrinogen in venous thrombosis:
preliminary results
Eur. J. Nucl. Med. 1:83, 1976
- 2.) ADELSON, E.
Fibrinogen metabolism
In: LAKE, K. (ed.): Fibrinogen Marcel Dekker, New York 1968
pp. 225-240
- 3.) ANDROS, G., P. V. HARPER, K. A. LATHROP
Perthene-99m localization in man with applications to
thyroid scanning and the study of thyroid physiology
J. clin. Endocr. 25:1067-1076, 1965
- 4.) ATKINS, P., L. A. HAWKINS
Detection of venous thrombosis in the legs
Lancet II:1217-1219, 1965
- 5.) ATKINS, P., L. A. HAWKINS
The diagnosis of deep-vein thrombosis in the leg using
125-J-Fibrinogen
Brit. J. Surg. 55:825-830, 1968
- 6.) BACHMANN, L., W. W. SCHMITT-FUMIAN, K. HAMMEL, K. LEDERER 1974
Zitiert nach WITT, I. (95)
- 7.) BARNHART, M. I.
Importance of neutrophilic leucocytes in the resolution
of fibrin
Federation Proc. 24:846-853, 1965
- 8.) BEASLEY, T. M., H. E. PALMER, W. B. NELP
Distribution and excretion of technetium in humans
Health Physics 12:1425-1435, 1966
- 9.) BECHER, R., H. MÜLLER-WIEFEL
Früherfassung tiefer Venenthrombosen mit radioaktiv
markiertem Humanfibrinogen
Radiologie 11:353-356, 1971
- 10.) BENJAMIN, P. P.
A rapid and efficient method of preparing 99mTc-Human-Serum-
Albumin: its clinical applications
Int. J. appl. Radiat. Isotopes 20:187-194, 1969
- 11.) BENJAMIN, P. P., A. REJALI, H. FRIEDEL
Electrolytic complexation of 99mTc at constant current:
its application in nuclear medicine
J. Nucl. Med. 11:147-154, 1970

- 12.) BILLINGHURST, M.W.
Chromatographic quality control of Tc-99m-labeled compounds
J.Nucl.Med. 14:793-797, 1973

- 13.) BLOMBÄCK, B., M. BLOMBÄCK, A. HENSCHEN, B. HESSEL, S. IWANAGA, K.R. WOODS
N-terminal disulfide knot of human fibrinogen
Nature 218:130-134, 1964

- 14.) BLOMBÄCK, B., M. BLOMBÄCK
Ann. New York Acad. Sci. 202:77, 1972
Zitiert nach WITT, I. (95)

- 15.) BROWSE, N.
Deep vein thrombosis
Brit. Med. J. 4:676-678, 1969

- 16.) BÜLL, U., H. FROST, K.W. FREY
Szintigraphische Darstellung von Thromben mit 99m-Tc-markierten Mikrosphären
Nuklear Med. 11: 362, 1972

- 17.) CALLAHAN, R. J., K. A. McKUSICK et. al.
Technetium-99m-human-serum-Albumin: Evaluation of a commercially produced Kit
J. Nucl. Med. 17:47-49, 1976

- 18.) CASPARY, E. A., R. A. KEKWICK
Some physicochemical properties of human fibrinogen
Biochem. J. 67:41-48, 1957

- 19.) CHARKES, N. D. et. al.
Labelled leucocytes in thrombi
Lancet II:600, 1974

- 20.) COCHRAN, K., J. DOULL, M. MAZUR, K. DUBOIS
Acute toxicity of zirconium, columbium, strontium
Arch. Indust. Hyg. Occup. Med. 1:637, 1950

- 21.) COX, P. H., W. B. VAN DER POMPE, G. J. H. DEN OTTOLANDER, A. J. BELFER
A comparison between Phlebography, Radioisotop Venography and 99mTc-Urokinase for the Detection of Deep Vein Thrombosis
Eur. J. Nucl. Med. 2:19-22, 1977

- 22.) DeNARDO, S. J., G. L. DeNARDO, R. F. CARETTA et. al.
Clinical usefulness of J-123-fibrinogen (J-123-F) for detection of thrombophlebitis (TP)
J. Nucl. Med. 16:524, 1975

- 23.) DeNARDO, S.J., G.L. DeNARDO, T.O'BRIEN et.al.
123-J-fibrinogen imaging of thrombi in dogs
J.Nucl.Med. 15:487, 1974
- 24.) DOPPELFELD, E. et.al.
Autoradiographic studies on 99mTc distribution in the mouse
Radiologe 14:82-85, 1974
- 25.) DUGAN, M.A. et.al.
Localization of deep vein thrombosis using radioaktive streptokinase
J.Nucl.Med. 14:233-234, 1973
- 26.) ECKELMAN, W.C., G. MEINKEN, P. RICHARDS
99mTc-Human-serum-albumin
J.Nucl.Med. 12:707, 1971
- 27.) ELZINGA, W., W. KAUFMAN, D. UPRIGHT, D. POWELL
A new animal model myocardial infarction
In: *Artificial Heart Programm, Conference Proceedings* pp.689-699
US.Dept.Health, Education and Welfare, Bethesda 1969
- 28.) FARRIS, E.J., J.Q. GRIFFITH jr. (Editors)
The Rat in Laboratory Investigation
Hafner Publishing Company, 2.Edition, New York 1962
- 29.) FERNHOLZ, H.J., G. MÜLLER, K. KÄMMERER
Über die Verteilung und Anreicherung von markiertem Fibrinogen
in experimentell erzeugten Thromben und deren Nachweis-
wahrscheinlichkeit
Ergebnisse d. klinischen Nuklearmedizin, S.84-86
Schattauer, Stuttgart 1971
- 30.) FLANC, C., V.V. KAKKAR, M.B. CLARKE
The detection of venous thrombosis of the legs using
125J-labelled fibrinogen
Brit.J.Surg. 55:742-747, 1968
- 31.) FREIMAN, D.G., J. SUYEMOTO, S. WESSLER
Frequency of pulmonary thromboembolism
NewEng.J.Med. 272:1278, 1965
- 32.) GITLIN, D., B.H. LANDING, A. WHIPPLE
The localization of homologous plasma proteins in the tissues
of young human beings as demonstrated with fluorescent antibodies
J.Exptl.Med. 97:163-176, 1953
- 33.) GLADNER, J.
The Action of Thrombin on Fibrinogen
In: LAKI, K. (ed.) : *Fibrinogen* Marcel Dekker, New York 1968
pp.87-115

- 34.) GOODWIN, D.A., J.T. BUSHBERG, P.W. DOHERTY et.al.
Indium-111-Labeled Autologous Platelets for Location of
vascular Thrombi in Humans
J.Nucl.Med.19:626-634, 1978
- 35.) GORSKI, B., H. KOCH
Zur Chemie des Technetiums in wässriger Lösung - I. über
den Zustand des vierwertigen Technetiums in wässriger Lösung
J.Inorg.Nucl.Chem.31:3565, 1969
- 36.) GOTTLÖB, R., R. MAY
Experimental Thrombosis similar of clinical Conditions
produced on the hind-legs of minor laboratory Animals
Angiology 5:307-311, 1954
- 37.) GROSS, R.
Findings with labeled streptokinase in vitro and in vivo
Proc.9th Congress Europ.Soc.Haemat. Lisbon 1963
S. Karger, Basel 1963 pp.1342-1345
- 38.) HAGEMANN, E., G. SCHMIDT
Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung
Berlin 1960
- 39.) HALL, C.E., H.S. SLAYTER
The fibrinogen molecule : its size, shape and mode of
polymerisation
J.Biophys.Biochem.Cytol.5:11-16, 1959
- 40.) HAMMOND, J.D.S., D. VAREL
Observations on the distribution and biological half-life
of human fibrinogen
Brit.J.Haemat.5:431, 1959
- 41.) HARDING, H.E.
The toxicology of zicon: preliminary report
Brit.J.ind.Med.5:75, 1948
- 42.) HARPER, P.V., G. ANDROS, K.A. LATHROP
Preliminary observations on the use of six-hour Tc99m as
a tracer in biology and medicine
Semiannual Report to the Atomic Energie Commission, Sept. 1962
ed. by L.O. JACOBSON ACRH-18, pp.76-87
- 43.) HARPER, P.V., K.A. LATHROP
Technetium 99m as a scanning agent
Radiology 85:101-109, 1965
- 44.) HARRISON, J.E.W., B. TRABIN, E.W. MARTIN
The acute, chronic and topical toxicity of zirconium carbonate
J.Pharmacol.Exp.Therapy 102:179, 1951
- 45.) HARWIG, J.F., S.S.L. HARWIG, L.D. WELLS et.al.
Preparation and in vitro properties of 99m-Tc-fibrinogen
Int.J.Appl.Radiat.Isotopes 27:5-13, 1976

- 46.) HARWIG, J. F., M. J. WELCH, R. E. COLEMAN
Preparation and use of ^{123}I -labeled highly iodinated
fibrinogen for imaging deep vein thrombi
J. Nucl. Med. 17:397-400, 1976
- 47.) HARWIG, S. S. L., J. F. HARWIG, R. E. COLEMAN, M. J. WELCH
In vivo behavior of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fibrinogen and its potential
as a thrombus-imaging agent
J. Nucl. Med. 17:40-46, 1976
- 48.) HARWIG, S. S. L., J. F. HARWIG, L. A. SHERMAN, R. E. COLEMAN
Radioiodinated Plasminogen: an imaging agent for
pre-existing thrombi
J. Nucl. Med. 18:42-45, 1977
- 49.) HAYS, M. T.
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate transport in man: absorption after
subcutaneous and oral administration; secretion into saliva
and gastric juice
J. Nucl. Med. 14:331-335, 1973
- 50.) HAYS, M. T., M. BERMAN
Pertechnetate distribution in man after intravenous infusion:
a compartmental model
J. Nucl. Med. 18:898-904, 1977
- 51.) HEBESTREIT, H. P., H. E. HOFFART, C. CRISPIEN
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-Fibrinogen
XIII. International Meeting Nuclearmedizin, Kopenhagen 1975
pp. 140.1-140.6
- 52.) HEBESTREIT, H. P., C. PRYSS
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fibrinogenmarkierung mittels elektrolytischer Zirkonfreisetzung
Nucl. Med. XIV:172-184, 1975
- 53.) HENKIN, R. E., I. S. T. YAO, B. QUINN
Radionuclid venographie in lower extremity venous disease
J. Nucl. Med. 15:171-175, 1974
- 54.) HENRY, R. L.
Methods for inducing experimental thrombosis,
an annotated bibliography
Angiology 13:554, 1962
- 55.) HENSCHEN, A.
Arkiv Kemi 22:355, 1964
Zitiert nach WITT, I. (95)
- 56.) HOBBS, J. T.
Total blood volume - its measurements and significants
Medical Monograph 3, The Radiochemical Center, Amersham Engl. 1967

- 57.) HOBBS, J. T., J. W. L. DAVIES
Detection of venous thrombosis with ^{131}I -labelled Fibrinogen
in the rabbits
Lancet II:134, 1960
- 58.) HOLLEMANN, A. F., E. WIBERG
Lehrbuch der anorganischen Chemie
Kap. XXVI. Die Mangangruppe, S. 815-826
Berlin, 1971
- 59.) HUSEBY, R. M., M. MURRAY
Molecular structure of fibrinogen I. Helical content and the
role of the tyrosine moiety in the fibrinogen molecule
Biochem. Biophys. Acta 133:243-250, 1967
- 60.) McILLMOYLE, G., H. DAVIS, M. J. WELCH, I. K. PRIMEAU et al.
Scintigraphic diagnosis of experimental pulmonary embolism
with In-111-labeled Platelets
J. Nucl. Med. 18:910-914, 1977
- 61.) JEFFCOATE, T. N. A., J. MILLER, R. F. ROOS, V. R. TINDALL
Puerperal thromboembolism in relation to the inhibition
of lactation by oestrogen therapy
Brit. Med. J. 4:19, 1968
- 62.) JEGHERS, O., J. ABRAMOVICI, M. JONCKHEER, A. M. ERMANS
A chemical Method for the Labeling of Fibrinogen with $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Eur. J. Nucl. Med. 3:95-100, 1978
- 63.) KAKKAR, V. V.
The problem of thrombosis in the deep veins of the leg
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 45:259, 1969
- 64.) KAKKAR, V. V., C. T. HOWE, A. N. NICOLAIDES et al.
Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high-risk" group?
Am. J. Surg. 120:527-530, 1970
- 65.) KEMPI, V., W. VAN DER LINDEN, C. VON SCHEELE
Diagnosis of deep vein thrombosis with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -streptokinase:
a clinical comparison with phlebography
Brit. Med. J. 4:747, 1974
- 66.) KNIGHT, L. C., S. S. L. HARWIG, M. J. WELCH
In vitro stability and in vivo clearance of fibrinogen or
serum albumin labeled with ^{77}Br , ^{131}I or ^{125}I by direct or
indirect methods
J. Nucl. Med. 18:282-288, 1977
- 67.) KOLMEN, S. N., A. E. VITA
Passage of Fibrinogen to Circulation via Lymphatics
Am. J. Physiol. 202:671-674, 1962

- 68.) KWAAN, H.C., G. GRUMET
The use of 51-Cr-labelled leucocytes in the detection
of venous thrombosis
Clin. Res. 20:788, 1972
- 69.) LEDERER, C.M., J.M. HOLLANDER, J. PERLMAN
Table of isotopes
New York 1967
- 70.) MATTHEWS, C.M., A. BRUCE-ROBERTSON, J.H. HUMPHREY
Measurement of extravascular albumin in normal rabbits and rats.
Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease
Proc. Internat. Symp. Paris 1961, Munksgaard, Copenhagen 1962
- 71.) MIHALYI, E.
Structural aspects of Fibrinogen
In: LAKI, K. (ed.): Fibrinogen Marcel Dekker, New York 1968
- 72.) MILLAR, W.T., J.F.B. SMITH
Localization of deep-venous thrombosis using technetium-99m-
labeled urokinase
Lancet II:695, 1974
- 73.) MILLS, D., S. KARPATKIN
Heterogeneity of human fibrinogen : possible relation to
proteolysis by thrombin and plasmin as studies by SDS-
polyacrylamid gel electrophoresis
Biochem. Biophys. Res. Commun. 40:206-211, 1970
- 74.) NEGUS, D., D.J. PINTO, L.P. LeQUESNE et.al.
125-J-labeled fibrinogen in the diagnosis of deep vein thrombosis
and its correlation with phlebography
Brit. J. Surg. 55:835-839, 1968
- 75.) NURI, M., H. KAMPMANN, O. KRAUS et.al.
Untersuchungen zum szintigraphischen Nachweis von Thrombosen
mit radioaktiv markiertem Fibrinogen
Ergebnisse d. Klin. Nuklearmedizin, Schattauer, Stuttgart 1971
S. 395-400
- 76.) OUCHI, H., R. WARREN
Detection of intravascular thrombi by means of J-131-labeled plasmin
Surgery 51:42, 1962
- 77.) PALKO, P.D., E.M. NANSON, S.O. FEDORUK
Early detection of deep venous thrombosis of the legs
using 131-J-tagged human fibrinogen
Canadian J. Surgery 7:215-226, 1964
- 78.) PEACOCK, R.D.
The chemistry of Technetium and Rhenium
New York 1966 pp. 63-71

- 79.) PERSSON, R.B.R., V.KEMPI
Labeling and testing of ^{99m}Tc -streptokinase for the diagnosis
of deep vein thrombosis
J.Nucl.Med. 16:474-477, 1975
- 80.) RHODES, B.A., W.R.BELL, P.SOM
Tracer Methods for the Detection of Blood Clots
In: Radiopharmaceuticals SUBRAMANIAM, RHODES, COOPER, SODDS (ed.)
The Society of Nuclear Medicine Inc. New York 1975 pp.519-524
- 81.) ROSENTHALL, L.
Radionuclide venography using ^{99m}Tc -Pertechnetate and the
ganmaray scintillation camera
Am.J.Roentgenol.Rad.Ther.Nucl.Med. 97:874-879, 1966
- 82.) SECKER-WALCKER, R., E.J.POTCHEN
Radiology of venous thrombosis - current status
Radiology 101:449-452, 1971
- 83.) SHULMAN, S.
The size and shape of bovine fibrinogen. Studies of Sedimentation,
diffusion and viscosity
J.Am.Chem.Soc. 75:5846-5852, 1953
- 84.) SIEGEL, M.E. et.al.
Scanning of thromboemboli with ^{131}I -streptokinase
Radiology 103:695-696, 1972
- 85.) SPAR, I.L., S.S.CICCIO, R.F.JACOX, D.A.FARRER et.al.
Localization of ^{131}I -Antibody to human Fibrinogen in
rheumatoid Arthritis
In: Radiopharmaceuticals SUBRAMANIAM, RHODES, COOPER, SODDS (ed.)
The Society of Nuclear Medicine Inc. New York 1975 pp.514-518
- 86.) SPAR, I.L., R.L.GOODLAND, S.J.SCHWARTZ
Detection of preformed venous thrombi in dogs by means of
 ^{131}I -labeled antibodies to dog-fibrinogen
Circ.Res. 17:322-329, 1965
- 87.) STEIGMANN, J., W.C.ECKELMAN, G.MEINKEN, H.S.ISAACS, P.RICHARDS
The chemistry of technetium labeling of radiopharmaceuticals
by electrolysis
J.Nucl.Med. 15:75-80, 1974
- 88.) STYRER, L., C.COHEN, R.LANGRIDGE
Nature 197:793, 1963
Zitiert nach WITT, I. (95)
- 89.) TAYLOR, A.T., N.ALAZRAKI, J.E.HENRY
Intestinal Concentration of ^{99m}Tc -Pertechnetate into iso-
lated loops of Rat Bowel
J.Nucl.Med. 17:470-472, 1976

- 90.) THOMPSON, M.A. et.al.
Titanium and Zirkonium as primary cell anodes
J. Elektro.Chem.Soc. 106:737, 1959
- 91.) VITEK, J., A. HUVAR, K. VRUBEL
Functional isotope phlebographie of lower extremities
Acta Radiologica 15:161-168, 1974
- 92.) WEBBER, M.M., L.H. RESNICK, W.K. VICTERY et.al.
Thrombosis-scanning: its reliability and usefulness
J. Nucl. Med. 13:476-477, 1972
- 93.) WETTERFORS, J.
Albumin - Investigations into the metabolism, distribution
and transfer of albumin under normal and certain pathological
conditions with special reference to the gastro-intestinal tract
Acta med. Scand. Suppl. 430 Stockholm 1965
- 94.) WIDMER, L.K.
Venenkrankheiten
In: GROSS, SCHÖLMERICH: Lehrbuch der Inneren Medizin, Schattauer
Stuttgart 1973 S.395-403
- 95.) WITT, I.
Biochemie der Blutgerinnung und Fibrinolyse
Weinheim 1975 S.32-45
- 96.) WONG, D.W., F.S. MISHKIN
Electrolytic labeling of autologous human fibrinogen with ^{99m}Tc
J. Nucl. Med. 15:544-545, 1974
- 97.) WONG, D.W., F.S. MISHKIN
Technetium- ^{99m}Tc -Human-Fibrinogen
J. Nucl. Med. 16:343-347, 1975

An dieser Stelle danke ich herzlich Herrn Professor Dr.med. L.Diethelm für die Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr.med. Ohler für die freundliche Übernahme des Co-Referates.

Herrn Dr. Grimm danke ich für die Einführung in die Meßtechnik und die in zahllosen Diskussionen vermittelten nützlichen Anregungen und Tips zur praktischen Durchführung der Versuche.

Herrn Dr.med. Kurtenbach gebührt Dank für die Hilfe bei der Katheterisierung der Kaninchen.

Herrn Goetsch und Mitarbeiterinnen danke ich für die Anfertigung der photographischen Abbildungen und nicht zuletzt Herrn Kürtell für die Anzüchtung der Versuchstiere.

Herrn Dipl-Phys. Dr. Lippold vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation danke ich für die Beratung zur statistischen Auswertung der Ergebnisse.



LEBENS LAUF

Am 24. Oktober 1950 wurde ich, Wilhelm Walter Quintes, als zweites Kind des kaufmännischen Angestellten Wilhelm Jakob Quintes und dessen Ehefrau Elfriede, geb. Jonak, in Merzig/Saar geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Merzig, anschließend das staatliche Realgymnasium Merzig, wo ich am 18.6.1969 die Reifeprüfung ablegte.

Vom 1.7.1969 bis zum 31.12.1970 diente ich bei der Bundeswehr.

Im Wintersemester 1970/71 nahm ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Chemie auf, ab dem Sommersemester 1973 zusätzlich das Medizinstudium. Am 18.9.1973 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 26.9.1974 die ärztliche Vorprüfung, am 16.9.1975 den 1. Abschnitt, am 15.9.1977 den 2. Abschnitt und am 24.10.1978 den 3. und letzten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Am 31.10.1978 bekam ich vom Landesamt für Jugend und Soziales Rheinland-Pfalz die Approbation als Arzt.

Am 3.9.1976 heiratete ich die Studentin Astrid Geisler, 1977 kam unsere Tochter Chantal zur Welt.

